598304

Postverlagsort Berlin

ALBRECHT VON GRAEFES
ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

159. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT

MIT 72 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 9. APRIL 1958)

BOSTON
MAY 14 1958
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1958

Graefes Arch.

Preis DM 27.80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

(seit 1938) vereinigt mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C.F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" (seit 1938) vereinigt mit *„Archiv für Augenheilkunde"* erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Springer-Verlag
Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Berlin W 35, Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 440535

---

159. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 6. (Schluß-)Heft

Seite

THIEL, H.-L., Folgen intrakranieller Aneurysmen für das Sehorgan. Mit 11 Textabbildungen 569

NOVER, A., und G. BERNEAUD-KÖTZ, Experimentelle Untersuchungen über die Permeabilität der Bindehautgefäße. Zugleich ein Beitrag über die Entstehung von Blutungen bei Paraproteinämien. Mit 9 Textabbildungen 582

ALBERTH, B., und G. DARABOS, Experimentelle Transplantation vom lyophilisierten Glaskörper. Mit 1 Textabbildung 596

REMKY, H., Zur Pathophysiologie der Blutkammerwasserschranke für Eiweißkörper. Mit 8 Textabbildungen 600

NEMETZ, U. R., Biologische Untersuchungen an überlebendem Hornhautgewebe und ihre Beziehungen zur Keratoplastik. Mit 17 Textabbildungen 609

MACKENSEN, G., Reaktionszeitmessungen bei Amblyopie. Mit 6 Textabbildungen. 636

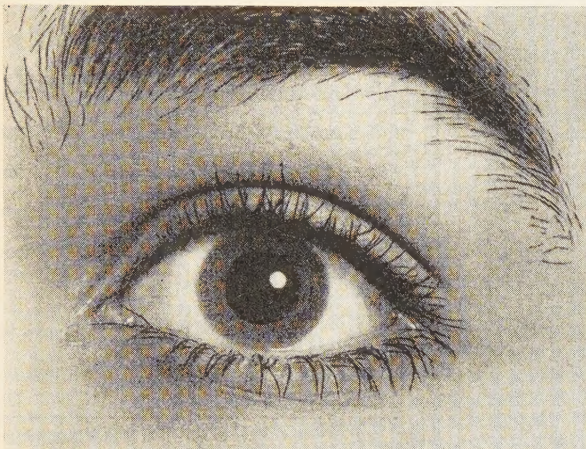
MANNKOPFF, H., und F. HANNEY, Zum Erscheinungsbild der kongenitalen ektodermalen Dysplasien. Mit 10 Textabbildungen 643

HAGER, G., Phlebolithen in der Orbita. Mit 5 Textabbildungen 662

STRAUB, W., und G. KRAUSE, Cystein als Strahlenschutz am Kaninchenauge. Mit 5 Textabbildungen 667

Autorenverzeichnis 680

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Ein Begriff für Güte und Zuverlässigkeit

Augenspezialitäten „Dr. Winzer"

Im chemischen Aufbau der Wirkstoffe und den physikalischen Konstanten der Zubereitungen sorgfältig auf die speziellen Anforderungen des Fachgebietes abgestimmte Präparate:

Antibiotica	Oleomycetin, Ophtopen-Oel, Peniazol, Penicillin-Augensalbe, Penimycin
Antiseptica	Biseptol simplex u. comp., Bisrenin, Boro-Hexamin, Combiamid, Dulcargan, Ophtopur, Ophtosept
Mydriatica	Atropinol, Boro-Atropin, Boro-Scopol, Mydrial, Mydrial-Atropin-Augensalbe
Miotica	Boro-Pilocarpin, Pilocarpol, D.F.P.-Oel „Dr. Winzer"
Hormone	Cortison-Augensalbe „Dr. Winzer" ½% und 1% Oleomycetin-Prednison-Augentropfen
Vitamine	Solan-Augentonicum

Literatur und Muster auf Anforderung

DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik KONSTANZ

Physik des täglichen Lebens

Eine Anleitung zu physikalischem Denken und zum Verständnis der physikalischen Entwicklung. Von Professor Dr. **Walther Gerlach,** Vorstand des I. Physikalischen Instituts, München. VII, 187 Seiten Gr.-8°. 1957.

Englische Broschur DM 12.60

SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Geschichte der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Zur ersten Säkularfeier im Auftrage der Gesellschaft geschrieben von **Albert Esser.**

Mit 3 Bildtafeln. IV, 84 Seiten Gr.-8°. 1957 Steif geheftet DM 7,50

Inhaltsverzeichnis: Einleitung. — **Vorgeschichte.** — **Frühgeschichte:** Zeit. Ort. Motive. — **Vollgeschichte:** Äußerer Aufbau: Gründung. Name. Verfassung. Tagungszeiten. Tagungsorte. Mitgliedschaft. Internationale Beziehungen. Wissenschaftliche Arbeit: Vorträge. Veröffentlichungen. Auszeichnungen: Graefe-Medaille. Graefe-Preis. Sonstige Preise und Stiftungen. Ehrenmitgliedschaft. Historische Erinnerungsstücke und -stätten. Anmerkungen — Namenverzeichnis.

VERLAG VON J. F. BERGMANN / MÜNCHEN

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 569—581 (1958)

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. E. Schreck)

Folgen intrakranieller Aneurysmen für das Sehorgan

Von

H.-L. Thiel

Mit 11 Textabbildungen

Daß die Zusammenarbeit zwischen Ophthalmologen, Neurologen und Neurochirurgen immer enger wird, davon gab die Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 1955, vor allem mit dem Hauptreferat von Tönnis, beredtes Zeugnis. Stellt doch die Mannigfaltigkeit der Augenveränderungen bei intracerebralen Neubildungen und ihr Wert für Diagnose und Therapie den Augenarzt fast täglich vor neue Fragen. In einem solchen Sinne zogen auch die intrakraniellen Aneurysmen mit ihren plötzlich das Leben bedrohenden Folgen besondere Aufmerksamkeit auf sich. In den letzten Jahren gingen zahlreiche in- und ausländische Autoren auf sie ein, u. a. Bonnet, A. Clausen, Comberg, Gasteiger, Gigglberger, Glees, Huber, Lisch, Olivecrona und Ladenheim, Penzholz und Mildbraed, Schiefer und Marguth, Serfling und Parnitzke. Letztere beschrieben 1956 die topographische Anatomie, Pathogenese, Symptomatik und Therapie des intrakavernösen Aneurysmas an Hand von 6 eigenen Beobachtungen. Bei einer derartigen Lage scheint es angebracht, über 7 Kranke mit Aneurysmen im Schädelinnenraum zu berichten. Hierbei sind 2 Gruppen einander gegenüberzustellen. In der ersten beherrschte der pulsierende Exophthalmus das klinische Bild, während in der anderen nur uncharakteristische Augensymptome vorlagen.

A. Intrakranielle Aneurysmen mit Exophthalmus pulsans

Fall 1. Erich Z., 22 Jahre, Aufnahme in die Universitäts-Augenklinik Erlangen am 1. 10. 54.

Vorgeschichte. Autounfall im Juli 1954 mit doppeltem Schädelbruch und Sinusitis maxillaris. Deshalb Einweisung in die Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Erlangen. Linksseitige Kopfschmerzen, Sausen im Schädel, Doppelsehen, Flimmern vor den Augen und ein Hervortreten des rechten Bulbus erforderten eine Verlegung des Verletzten in unsere Klinik.

Augenbefund. Ödematöse Schwellung des rechten Oberlides, gering pulsierender Exophthalmus von 5 mm (Hertel rechts 22 mm, links 17 mm, Basis 102). Rechter Bulbus nach unten und außen verlagert, seine Zurückdrängbarkeit in die Orbita im Vergleich zur anderen Seite erleichtert (Piezometrie nach W. Jaeger rechts 3,5:7,25, links 3,75:6,25). Außerdem auf der rechten Seite Abducensparese, Stauungserscheinungen der Bulbusbindehaut bis zum Caput medusae und Facialisparese (Abb. 1). Visus rechts + 0,5 sph 5/7,5 p und Nd I/40—18 cm. Linker

Augenbefund normal, Visus 5/5, + Gläser abgelehnt; Nd I/40—18 cm. Gesichtsfeld beiderseits ohne Ausfälle. Tension rechts = links 18 mm Hg. Auskultation des Schädels: sausendes, dem Puls synchrones Geräusch, am stärksten über der rechten Orbita.

Röntgenbefund. Vom Neurochirurgen wurde eine Arteriographie mit 60%igem Perabrodil in Trapanal-Kurznarkose durchgeführt[1]. Alle Aufnahmen zeigten auf

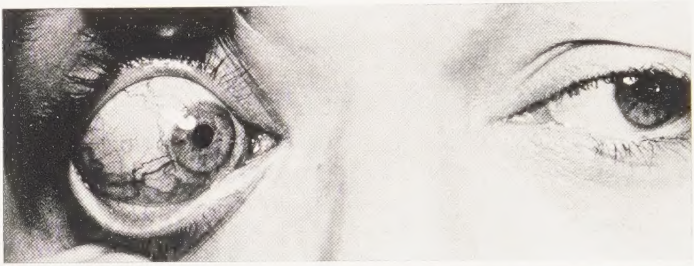


Abb. 1. Z., Erich. Rechtsseitiger Exophthalmus mit Stauung der episkleralen Blutgefäße

Abb. 2. Z., Erich. Arteriovenöses Aneurysma an der ersten Biegung des Carotissiphons

der rechten Seite in der Gegend der ersten Biegung am Carotissiphon nach vorne ein etwa erbsengroßes arteriovenöses Aneurysma (Abb. 2).

Verlauf. Die von Brooks 1930 empfohlene und von Hamby und Gardner 1933 modifizierte Tamponade des Aneurysmasackes mit einem Muskelstückchen auf dem Weg über die Carotis interna erschien unmöglich. Dagegen gelang später die Ligatur der rechten Carotis interna und eine Direkttamponade des Aneurysmas. Am 27. 4. 56 letzte Untersuchung in unserer Klinik: Gelegentlich noch leichtere Kopfschmerzen. Das Sausen im Schädel wird nicht mehr wahrgenommen. Auskultation über der rechten Orbita jetzt negativ. Stauungserscheinungen am Auge

[1] In der neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen (Dr. Albrecht) wird dieses neuere Verfahren angewandt.

geschwunden, ebenso Doppelsehen. Unbeeinflußt blieb der rechtsseitige Exophthalmus von 5 mm.

Beurteilung. Nach Autounfall rechtsseitiger pulsierender Exophthalmus mit Stauungserscheinungen und sausendem Geräusch über der rechten Schädelhälfte, also Verdacht auf ein intrakranielles Aneurysma, der arteriographisch zu bestätigen war.

Abb. 3. L., Emmi. Aneurysma dissecans der A. carotis interna im Bereich der Sella

Fall 2. Emmy L., 41 Jahre, Aufnahme in die Universitäts-Augenklinik Erlangen am 1. 3. 56.

Vorgeschichte. Ohne äußeren Anlaß rechtsseitiger pulsierender Exophthalmus im August 1955. Ein halbes Jahr zuvor heftige Kopfschmerzen. Einweisung in unsere Klinik wegen Verdacht auf Hirntumor.

Augenbefund. Rechts pulsierender Exophthalmus von 4 mm (Hertel rechts 23 mm, links 19 mm, Basis 102) mit auffallenden dem Puls synchronen Zeigerausschlägen am Piezometer nach W. Jaeger (Werte rechts 2,25:4,75, links 3,0:6,0). Chemosis conjunctivae mit mäßiger Stauung der Blutgefäße. Übriger Befund an beiden Augen regelrecht. Sehvermögen rechts $5/5\,p + 0{,}5\,sph\,c.\,cyl + 0{,}5\,A\,90^0 = 5/4\,p$ und Nd I/40—22 cm, links 5/4 p +0,5 sph = idem und Nd I/40—22 cm. Gesichtsfeld jederseits ohne Ausfälle. Bei Auskultation des Schädels dem Puls gleichlaufendes, gießendes Geräusch, am deutlichsten über der rechten Orbita.

Röntgenbefund. Wegen Verdacht auf intracerebrales Aneurysma Arteriographie durch Dr. Albrecht, Chirurgische Klinik der Universität Erlangen. Hierbei war in jeder Phase der Gefäßfüllung im Gebiet der untersten Windungen des Carotissiphons rechts eine bohnengroße Ausbuchtung dargestellt, welche sich in den Bereich der Sella projizierte und keine arteriovenöse Verbindung erkennen ließ (Abb. 3).

Verlauf. Ein operativer Eingriff wurde von der Patientin abgelehnt. Bei einer Nachuntersuchung am 10. 4. 56 ergab sich keinerlei Änderung des Befundes.

Beurteilung. Spontan aufgetretener pulsierender Exophthalmus rechts mit Stauungserscheinungen am Bulbus und pulssynchronem Geräusch über der rechten Orbita durch ein gleichseitiges reines Aneurysma dissecans der Carotis interna im Bereich der untersten Windung.

Fall 3. Anna K., 33 Jahre, Aufnahme in die Universitäts-Augenklinik Erlangen am 6. 8. 47.

Vorgeschichte. Am 30. 5. 47 schwerer Unfall mit dem Fahrrad, nach welchem sie 8 Tage bewußtlos war. In den folgenden 2 Monaten nur zeitweise bei vollem Bewußtsein. Wegen Schädelbasisbruch mit Blutung aus dem linken Ohr klinische Behandlung auswärts. Da seit dem Unfall der linke Bulbus immer weiter aus der Augenhöhle trat, Einweisung in unsere Klinik. Außerdem heftige Kopfschmerzen.

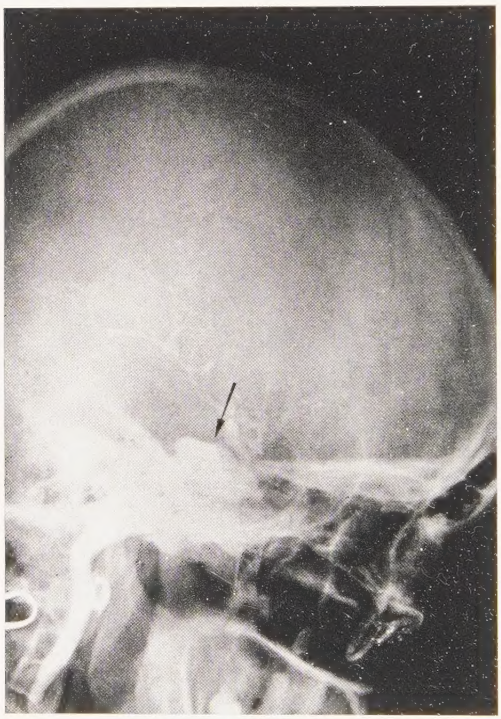


Abb. 4. K., Anna. Keulenförmiges arteriovenöses Aneurysma in der Umgebung der Selal turcica

Augenbefund. Links hochgradiger Exophthalmus (Hertel rechts 15 mm, links 28 mm, Basis 100). Bulbus vollständig unbeweglich; beim Versuch, ihn in die Orbita zurückzudrängen, leichtes Pulsieren fühlbar. An Lidern, Bindehaut und Augenhintergrund hochgradige Stauungserscheinungen. Neben einem Ödem im Bereich der Macula lutea über den Fundus verstreut zahlreiche feine Blutaustritte in nächster Umgebung der prall gefüllten Gefäße. Visus: 5/50, Gl. b. n., Nieden VII. Genauere Gesichtsfelduntersuchung wegen des schlechten Allgemeinzustandes unmöglich.

Rechts normaler Augenbefund. Visus 5/4, +0,5 sph idem und Nd I/40—16 cm. Bei der zeitweise benommenen Frau ist über dem ganzen Schädel ein zischendes Pulsgeräusch zu hören.

Röntgenbefund. Arteriographie in der neurochirurgischen Abteilung der Universität Erlangen (Dr. Dressler): keulenförmiges Aneurysma in der Umgebung der Sella turcica mit Kommunikation zwischen Carotis interna und Sinus cavernosus linksseitig (Abb. 4).

Verlauf. Nach 4 Wochen strenger Bettruhe wesentliche Besserung: Stauungserscheinungen am linken Bulbus und seinen Adnexen weitgehend zurückgegangen. Visus erholt auf 5/15, auffallende Minderung des Exophthalmus (Hertel rechts 15 mm, links 19 mm, Basis 100). Nun wurde von der Patientin eine Unterbindung der linken Carotis communis und Carotis interna gut vertragen. Fünf Jahre später (22. 4. 52) Nachuntersuchung: bisweilen noch leichtere anfallsweise linksseitige Kopfschmerzen. Linkes Auge frei von Stauungserscheinungen, volles Sehvermögen (5/5). Exophthalmus nur noch minimal (Hertel rechts 15 mm, links 17 mm, Basis 100). Als Rest der früheren kompletten Bewegungsunfähigkeit des linken Bulbus Abducensparese mit Kontraktur des Antagonisten. Bei Auskultation an

einer umschriebenen Stelle der linken Schläfe blieb ein leises, dumpfes Geräusch wahrnehmbar.

Beurteilung. Im Anschluß an einen Schädelbasisbruch linksseitiger pulsierender Exophthalmus mit Stauungserscheinungen und gießendem Geräusch im Bereich der linken Orbita. Arteriographisch keulenförmiges arteriovenöses Aneurysma derselben Seite nahe der Sella turcica, welches auf Unterbindung der linken Carotis communis und Carotis interna zurückging.

Die voranstehenden Krankengeschichten verband die gleiche *Symptomentrias: Exophthalmus pulsans, Stauungserscheinungen am hervorgetretenen Bulbus und seinen Adnexen und pulssynchrones Geräusch über dem Schädel.* Ihnen ist nun eine zweite Gruppe von Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen gegenüber zu stellen. Bei ihnen erwies sich der Augenbefund wechselhaft und weniger charakteristisch. Infolgedessen kam ihm für die Diagnose keine richtungweisende Bedeutung zu.

B. Intrakranielle Aneurysmen ohne charakteristische Symptome von seiten des Sehorgans

Fall 4. Barbara M., 68 Jahre, Aufnahme in die Augenklinik der Universität Erlangen am 27. 10. 53.

Vorgeschichte. Seit 2 Jahren langsam zunehmendes Herabhängen des linken Oberlides ohne äußeren Anlaß. Vier Monate vorher häufig linksseitige Kopfschmerzen. Nachdem eine klinische Behandlung in einem auswärtigen Kreiskrankenhaus keine Besserung erreichte, Einweisung in unsere Klinik. Seit 1 Jahr Größerwerden eines Knotens an der rechten Halsseite.

Augenbefund. Links Ophthalmoplegia totalis, einfache Opticusatrophie mit Herabsetzung des Visus auf 5/15 und Nieden VI, Gl. b. n. Gesichtsfeld für Bewegung und physiologische Farben um etwa 10^0 konzentrisch eingeengt.

Rechts außer einer Katarakta incipiens kein pathologischer Befund. Visus 5/4, +0,5 sph abgel; +3,0 Nd I/33 cm. Gesichtsfeld regelrecht. Bei Auskultation nur zeitweise ein dem Puls synchrones Rauschen zu hören, am deutlichsten über der linken Orbita. Die routinemäßige Durchuntersuchung in der Kiefer-, Hals-Nasen-Ohren- und Nervenklinik der Universität Erlangen ergab nichts Besonderes. Die Medizinische Klinik fand eine allgemeine schwere Atherosklerose mit starker Schlängelung der rigiden Arterien, einer Hypertonie (Blutdruck 190/100) und einem Aortenaneurysma im Bereich des Mediastinums. Reaktionen auf Lues im Blut und Liquor negativ.

Röntgenbefund. Da das Ergebnis der internistischen Untersuchung analoge Gefäßveränderungen im Cerebrum als Ätiologie für den ophthalmologischen Befund vermuten ließ, veranlaßten wir eine Arteriographie (Dr. Albrecht, Chirurgische Klinik der Universität Erlangen). Sie entdeckte in der linken Schädelhälfte ein pflaumengroßes, parasellär gelegenes Aneurysma (Abb. 5).

Verlauf. Wegen ihres hohen Alters konnte der Patientin keine eingreifendere Operation mehr zugemutet werden. Im März 1955 ereilte sie beim Spaziergang ein plötzlicher Tod infolge Ruptur des intrakraniellen Aneurysmas.

Beurteilung. Pflaumengroßes, parasellär gelegenes Aneurysma links mit Ophthalmoplegia totalis und Opticusatrophie der gleichen Seite,

nachgewiesen auf Grund eines gleichzeitig bestehenden Aortenaneurysmas im Bereich des Mediastinums.

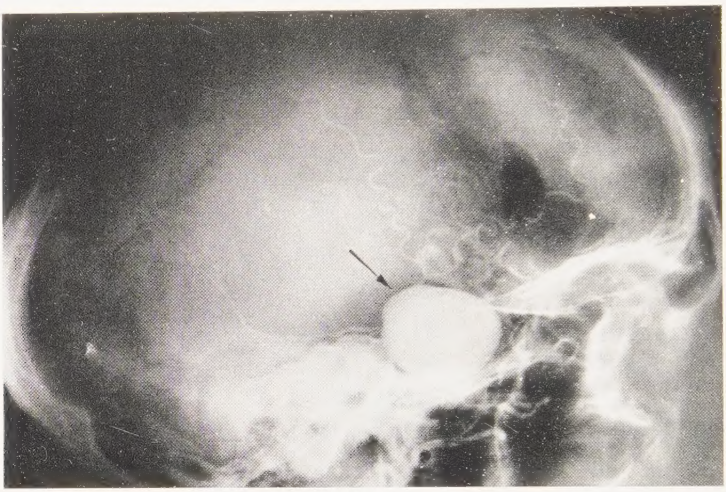


Abb. 5. M., Barbara. Großes paraselläres Aneurysma

Fall 5. Gertraud R., 28 Jahre, ambulante Untersuchung in der Universitäts-Augenklinik Erlangen, am 1. 4. 55.

Vorgeschichte. Im Dezember 1954 unvermutet morgens in der Küche bewußtlos umgefallen. Lähmung der rechten Körperhälfte. In einem auswärtigen

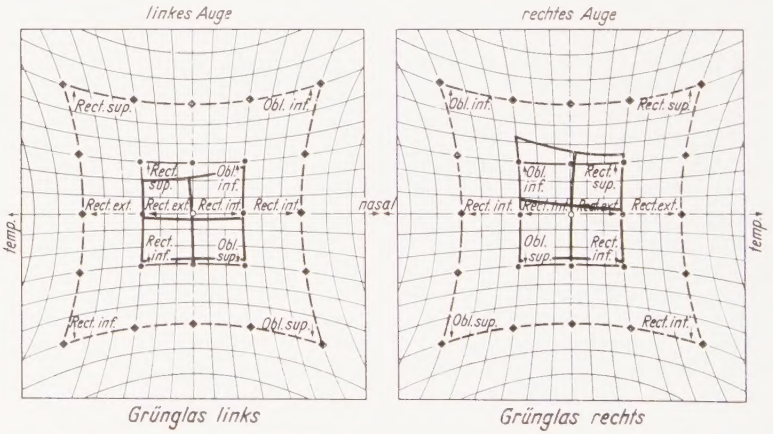


Abb. 6. R., Gertraud. Parese des M. rectus sup. rechts (Projektionskoordimetrie nach Hess-Barthelmess)

Kreiskrankenhaus ein Coma diabeticum angenommen. Nach dem Rückgang der Halbseitenlähmung im März 1955 Verlegung in die Chirurgische Klinik der Universität Erlangen wegen Verdacht auf raumbeengenden Prozeß im Schädelinnern. Konsiliarische Untersuchung in unserer Klinik.

Augenbefund. Parese des linken Musculus rectus superior mit entsprechender Diplopie (Abb. 6), außerdem Quadrantenanopsie nach rechts unten (Abb. 7). Im

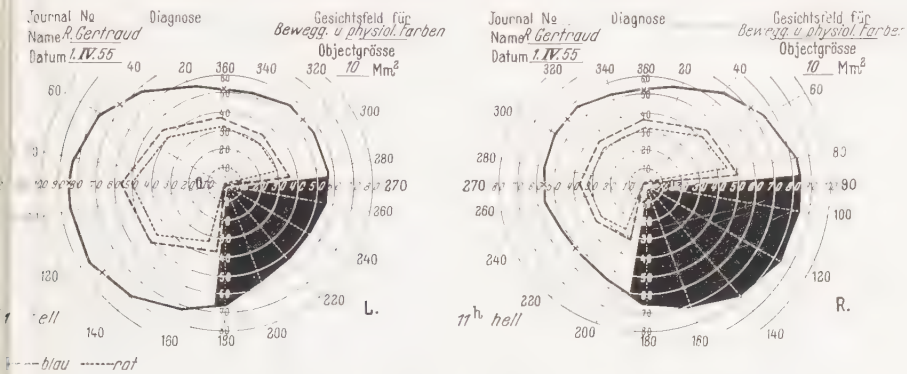


Abb. 7. R.. Gertraud. Quadrantenanopsie nach rechts unten

übrigen Befund an beiden Augen normal, Visus jederseits 5/4, + 0,5 abgel.; Nieden I. Bei Auskultation kein krankhaftes Geräusch im Bereich des Schädels zu hören.

Röntgenbefund. Die Arteriographie entdeckt ein Aneurysma in der linken Hemisphäre des Gehirns mit Verbindung zum Venensystem (Abb. 8).

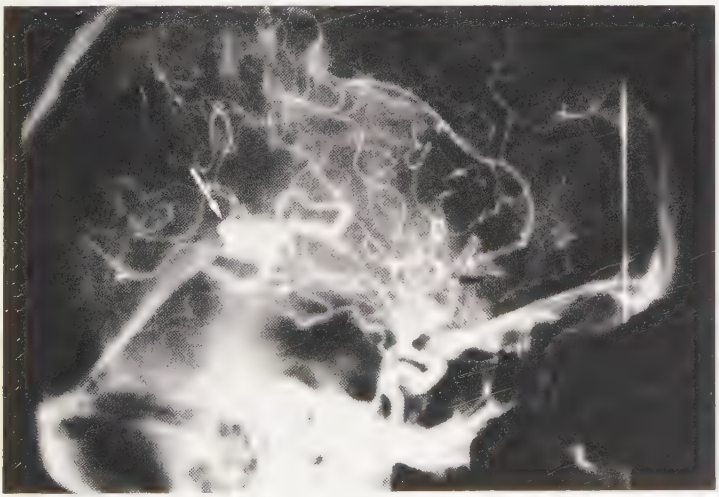


Abb. 8. R.. Gertraud. Arteriovenöses Aneurysma der linken Hirnhemisphäre

Verlauf. Die Patientin war bei gutem Allgemeinbefinden zunächst nicht zu einem operativen Eingriff zu bewegen. Bei einer Nachuntersuchung am 27. 4. 56 keine Änderung des ophthalmologischen Befundes.

Beurteilung. Spontane Halbseitenlähmung rechts, Parese des linken Musc. rect. sup. und Quadrantenanopsie nach rechts unten als Folgen eines arteriographisch erkannten arteriovenösen Aneurysmas der linken Hirnhemisphäre.

Fall 6. Karl E., 21 Jahre, ambulante Untersuchung in der Universitäts-Augenklinik Erlangen am 18. 7. 50.

Vorgeschichte. Am 23. 5. 50 Schädeltrauma beim Fußballspiel, 3 Wochen darnach heftige Kopfschmerzen, tagsdarauf bewußtlos, unter dem Verdacht auf subdurales Hämatom in die Chirurgische Klinik der Universität Erlangen eingeliefert. Dort konsiliarisch von uns untersucht.

Augenbefund. Ophthalmoplegia totalis rechts und beiderseits Stauungspapille von 2 dptr Prominenz mit Vergrößerung des blinden Flecks. Außengrenzen des

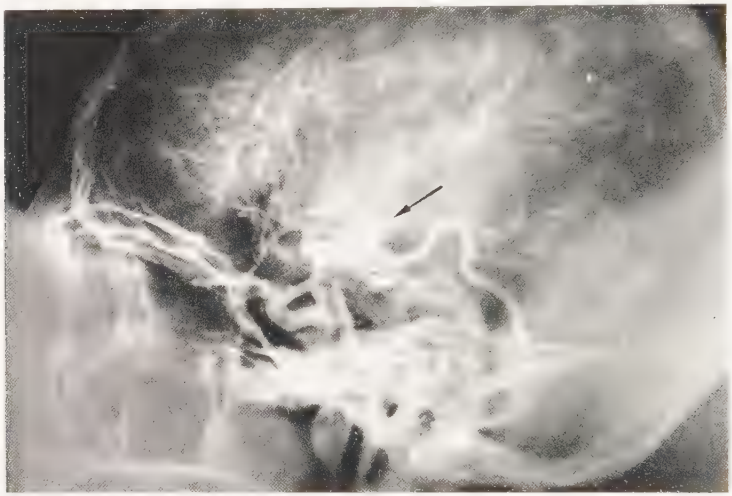


Abb. 9. E., Karl. Rechtsseitiges supraselläres arteriovenöses Aneurysma

Gesichtsfeldes und zentrales Sehvermögen nicht beeinträchtigt. Bei routinemäßiger Auskultation des Schädels kein auf Aneurysma verdächtiges Geräusch zu hören.

Röntgenbefund. Die von der Neurochirurgischen Abteilung vorgenommene Ventrikulographie ließ außer einer geringen Erweiterung der Hirnkammern keinen krankhaften Befund erkennen. Dagegen war im rechtsseitigen Arteriogramm ein Aneurysma der A. cerebri medialis mit Füllung der Vena anastomotica Labbé und des Sinus transversus durch das Kontrastmittel darzustellen (Abb. 9).

Verlauf. Drei Monate nach dem Unfall ging die Schwellung der Papillen weitgehend zurück. Infolgedessen nahmen die Chirurgen vorerst von einem operativen Vorgehen Abstand. Bei einer Nachuntersuchung am 22. 4. 56 (6 Jahre später) fand sich als Restzustand der Ophthalmoplegia totalis rechts noch eine aufgehobene Lichtreaktion der Pupille und eine geringe Parese des Musculus rectus superior. Obwohl damit die Augenmuskellähmung weitgehend zurückgebildet erschien, wies eine erstmalig festzustellende Quandrantenanopsie nach links unten auf ein gefahrvolles Fortschreiten der Erkrankung. Die daraus sich ergebenden Konsequenzen, eine erneute Arteriographie und darauf aufbauende neurochirurgische Maßnahmen wurden vom Patienten abgelehnt. Trotz zeitweiliger heftiger Kopfschmerzen übt er seinen Beruf als Feinmechaniker weiter aus.

Beurteilung. Nach Kopftrauma Ophthalmoplegia totalis rechts und Stauungspapille beiderseits, bedingt durch arteriographisch nachweisbares rechtsseitiges Aneurysma der Arteria cerebri medialis mit Füllung der Vena anastomotica Labbé und des Sinus transversus.

Fall 7. Adam F., 38 Jahre, Aufnahme in die Augenklinik der Universität Erlangen am 18. 4. 57.

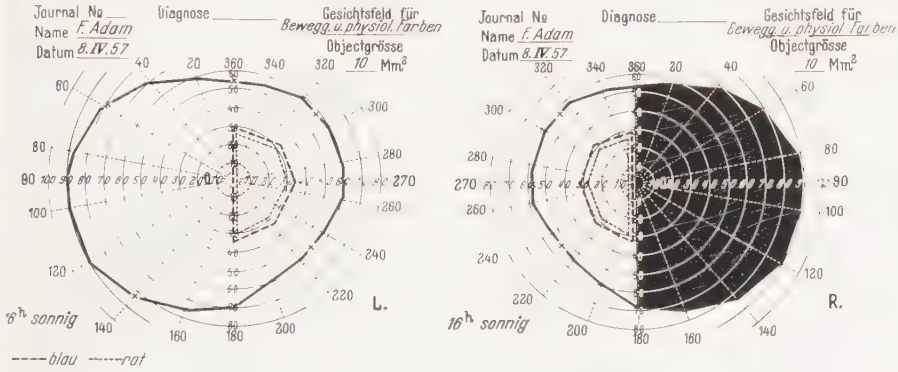


Abb. 10. F., Adam. Bitemporale Hemianopsie

Vorgeschichte. In den letzten Monaten Kopfschmerzen. Deswegen vom praktischen Arzt wegen Stirnhöhlentzündung behandelt. Seit 3 Wochen beiderseits Sehverschlechterung, vor allem beim Lesen.

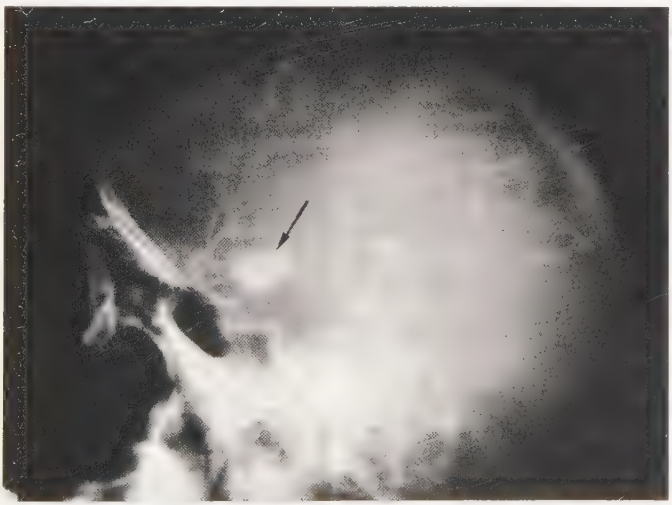


Abb. 11. F., Adam. Rechtsseitiges Aneurysma der A. cerebri anterior

Augenbefund. Jederseits geringe, einfache Opticusatrophie mit schmalem Conus temporalis. Sehvermögen rechts mit —1,0 sph = 2/35 und Nd IX in 40—18 cm, links mit —1,0 sph c. cyl —0,5 A 0° = 3/25 und Nd VIII in 40—18 cm. Gesichtsfeld: bitemporale Heminaopsie, rechts für Bewegung und physiologische Farben, links nur für physiologische Farben (Abb. 10). Im Schädel war kein Geräusch zu auskultieren.

Röntgenbefund. In der neurologischen Klinik und Strahlenabteilung des Städtischen Krankenhauses Nürnberg wurde bei einer doppelseitigen Arteriographie ein pflaumengroßes Aneurysma der rechten A. cerebri anterior festgestellt (Abb. 11).

Verlauf. Am 8. 5. 57 Operation in der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg. Es gelang, den großen Aneurysmasack in toto abzulösen und zu entfernen. Drei Tage später starkes Hirnödem und Exitus letalis.

Beurteilung. Jederseitige leichte Opticusatrophie und bitemporale Hemianopsie ausgelöst durch ein arteriographisch gesichertes pflaumengroßes Aneurysma der A. cerebri anterior rechts.

C. Vergleich mit dem Schrifttum und Lehren für die Klinik

Fassen wir voranstehende sieben Beobachtungen zusammen, so hebt sich eine schon von uns im Verlaufe der Studie betonte Zweiteilung ab. In der *ersten Gruppe* mit drei Krankheitsbildern beherrschte der Exophthalmus pulsans das klinische Bild. Allein dieser charakteristische Augenbefund führte zu der Diagnose intrakranielles Aneurysma mit allen dadurch notwendig werdenden diagnostischen und therapeutischen Folgerungen. Unsere beiden jüngeren Kranken (1 und 3) hatten ein schweres Schädeltrauma erlitten. Unmittelbare Folge davon war eine im Arteriogramm nachzuweisende *arteriovenöse Fistel* zwischen Carotis interna und Sinus cavernosus. Mit Lindgren und Abrahamson scheint uns auch diese Benennung traumatisch bedingter Verbindungen zwischen Arterie und Vene zutreffender zu sein. Den althergebrachten Ausdruck *„arteriovenöses Aneurysma"* reserviere man dagegen für die kongenitalen Gefäßkommunikationen.

Eine etwas ältere Patientin (2) erkrankte ohne erkennbaren äußeren Anlaß. Sie zeigte zwar klinisch die gleichen Symptome wie die beiden zuerst erwähnten, ließ aber nach Perabrodilfüllung in Trapanal-Kurznarkose ein *reines arterielles Aneurysma dissecans* der Carotis interna erkennen. So können auch wir die Forschungsergebnisse Taptas nur erhärten. Auf Grund der normalen topographischen Verhältnisse hält er es nämlich für unwahrscheinlich, daß der pulsierende Exophthalmus regelmäßig durch eine Ruptur der Carotis interna in dem Sinus cavernosus zustande kommt.

Ist auch die Entstehung, der Bau und die Hämodynamik dieser arteriovenösen Fisteln und Aneurysmen unterschiedlich, allen sind die hervorstechenden ophthalmologischen Symptome gemeinsam. Sie setzen sich aus einem *Exophthalmus pulsans, Stauungserscheinungen am hervorgetretenen Auge* und einem *pulssynchronen Geräusch im Bereich des Schädels* zusammen. Letzteres pflegt über der Orbita der erkrankten Seite am deutlichsten zu hören sein. Auch Velhagen hält es an der gleichen Stelle für zuverlässiger im Gegensatz zu A. Clausen, der es am ausgeprägtesten über der Schläfe beschreibt. Daß es auch einmal zu einem Pulsgeräusch im Schädel auf dem Boden von arteriosklerotischen Verengerungen der Carotis interna kommen kann, verleiht diesem Fragenkomplex noch eine größere Bedeutung. Konnten wir doch am

20. 1. 56 einen 66jährigen Mann (E. W.) untersuchen, der neben einer Sehverschlechterung rechts über ein Rauschen im rechten Ohr klagte. Nachdem der Kranke ein Jahr zuvor einen Schädelbruch erlitten hatte und wir bei einem sonst atypischen Augenbefund ein deutliches, dem Puls gleichlaufendes Sausen im Schädel hörten, lag die Vermutung für ein posttraumatisches intracerebrales Aneurysma nahe. Eine doppelseitige Carotis interna-Arteriographie in der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen (Dr. Dressler) deckte dagegen lediglich mehrere Spasmen im Bereich des Carotissiphons auf. Sie erklärten Beschwerden und Befund. Ob sich etwa einmal aus dieser arteriosklerotischen Strombahnbehinderung ein spontanes Aneurysma entwickelt, wird die weitere Beobachtungszeit lehren.

Eine Diskussion über die Therapie runde das Bild der ersten Gruppe ab. Zwei der Erkrankten (1 und 3) unterzogen sich dem heute noch am meisten gebrauchten operativen Verfahren, einer Ligatur der Carotis communis bzw. der Carotis interna. Zusätzlich führte der Neurochirurg bei dem jungen Mann (1) eine Direkttamponade des Aneurysmasackes durch. Ein Eingriff, der insbesondere von Dressler beschrieben und empfohlen wurde. Der therapeutische Effekt bestand jeweils in Rückbildung der Stauungserscheinungen am Bulbus und im weitgehenden Sistieren des intrakraniellen Strömungsgeräusches. Unbeeinflußt dagegen blieb der Exophthalmus. Die lästigsten subjektiven Beschwerden waren aber auf ein erträgliches Maß vermindert und so die Arbeitsfähigkeit bis zu einem gewissen Grad wieder hergestellt. Die Kranke mit dem Aneurysma dissecans in der untersten Windung der Carotis interna lehnte ein operatives Vorgehen ab. Sie hierzu mit Nachdruck zu überreden, hielten wir uns auf Grund des Befundes für nicht berechtigt. Empfahlen doch gerade in den letzten Jahren unter anderem Abrahamson, Devoe und Elliot Zurückhaltung. Sie hatten, unabhängig voneinander, spontane Heilungen offenbar durch Thrombosen beobachten können. Näherhin scheint deshalb letzterem ein aktives Vorgehen nur bei zunehmender Sehverschlechterung, stärker werdendem Exophthalmus oder unerträglichen Schädelgeräuschen angezeigt.

Die gegenüberzustellende *zweite Gruppe* von Patienten bot die *verschiedensten Augensymptome*, die nicht ohne weiteres mit einem intrakraniellen Aneurysma in Zusammenhang zu bringen waren. Sie ließen eine richtungweisende Diagnose nicht zu. Opticusatrophie, Stauungspapille, Ophthalmoplegia totalis, isolierte Muskelparesen und Gesichtsfelddefekte können ebensogut Folgen eines Hirntumors oder eines Hirndruckes anderer Ätiologie sein. Huber beschreibt Sehnervenschädigungen bei großen Aneurysmen. Zielinski hält sie für den Ausdruck einer direkten Druckwirkung des Aneurysmasackes auf den Opticus bzw. auf das Chiasma. Unsere vierte Kranke ließ bei einem

linksseitigen spontan aufgetretenen parasellär gelegenen Aneurysma mit gleichseitiger Opticusatrophie und Ophthalmoplegia totalis eine solche erkennen. Ebenso hatte der letzte Patient (7) eine jederseitige Atrophia nervi optici und eine bitemporale Hemianopsie auf dem Boden eines rechtsseitigen Aneurysmas der A. cerebri anterior. Die beiden Krankengeschichten 5 und 6 lenkten wegen einer Stauungspapille bei ersterer und einer homonymen Quadrantenanopsie bei beiden die diagnostischen Erwägungen zuerst in der Richtung einer intrakraniellen Drucksteigerung auf dem Boden eines Tumors bzw. eines subduralen Hämatoms. Schließlich klärte die Arteriographie die Krankheitsbilder. Neuerdings wiesen Glees und Zielinski darauf hin, daß bei Hemianopsien immer auch ein intracerebrales Aneurysma in Betracht zu ziehen ist. Unter Umständen kann gerade bei Erkrankten, die eine uncharakteristische Symptomatologie bieten, die *routinemäßige, systematische Auskultation des Schädels* von unschätzbarem Wert werden. Wies doch bei unserer vierten Patientin ein dem Puls gleichlaufendes Rauschen, am deutlichsten auch hier über der linken Orbita, die Untersucher auf den richtigen Weg. Letzte diagnostische Sicherheit dürfte aber bei den an einem intrakraniellen Aneurysma Leidenden einzig und allein die *Arteriographie* bringen. Nicht umsonst sprachen sich zahlreiche Autoren, vor allem auch Gasteiger, Gigglberger und R. Jaeger entschieden für sie aus. So gelang es Henderson, bei 119 Kranken mit Aneurysmen im Cerebrum in 94,5% die Diagnose durch die Arteriographie zu sichern. Sie erst eröffnet den Weg einer erfolgversprechenden Therapie. Die ständige Lebensbedrohung durch eine jederzeit mögliche Ruptur des Aneurysmas, wie sie bei unserer vierten Kranken eintrat, oder ein fortschreitender Funktionsverfall am Sehorgan wird bei einem erheblichen Teil der Betroffenen das nicht zu verkennende Operationsrisiko rechtfertigen.

Alles in allem scheint deshalb die Forderung angebracht, nicht nur bei Verdacht auf intrakranielle Aneurysmen, sondern darüber hinaus *bei allen zweifelhaften intracerebralen Prozessen* neben einer exakten ophthalmologischen Untersuchung *routinemäßig erstens eine Auskultation des Schädels* und *zweitens die Arteriographie* durch den Fachmann einzubauen. Bringt doch gerade hier eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurologen, Hirnchirurgen und Augenarzt unseren Kranken großen Nutzen. Dann werden wohl noch eine größere Anzahl intrakranieller Aneurysmen oder arteriovenöser Fisteln klinisch entdeckt, welche sonst nur der Pathologe zu sehen bekäme.

Zusammenfassung

Es wird über die ophthalmologische Symptomatik bei sieben Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen bzw. arteriovenösen Fisteln

berichtet. Sie läßt zwei Gruppen unterscheiden. Die eine erscheint charakterisiert durch die Trias: Exophthalmus pulsans, Stauungserscheinungen am hervorgetretenen Auge und pulssynchrones Strömungsgeräusch im Schädel. Die andere Gruppe bietet vielfältige Augenbefunde, die nicht von vorneherein eine richtungweisende Diagnose zulassen. Infolgedessen liegt es nahe, bei allen unklaren ophthalmoneurologischen Bildern routinemäßig die Auskultation des Schädels und die Arteriographie durchzuführen.

Anmerkung. Für die Überlassung der arteriographischen Aufnahmen sind wir der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann) und der Neurologischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. F. W. Bronisch) zu Dank verpflichtet.

Literatur

Abrahamson, I. A.: Amer. J. Opthalm. **39**, 521 (1955). — Albrecht, K.: Fortschr. Röntgenstr. **82**, 495 (1955). — Bonnet, P.: Arch. d'Ophthalm., N. S. **13**, 233 (1953); **15**, 357 (1955). — Brooks: South. Surg. Trans. **1930**. — Clausen, A.: Klin. Mbl. Augenheilk. **129**, 169 (1956). — Comberg, W.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **54**, 187 (1948). — Devoe, A. G.: Arch. of Ophthalm. **52**, 461 (1954). — Dressler, W.: Zbl. Chir. **1948**, 347. — Elliot, A. J.: Trans. Canad. Ophthalm. Soc. **5**, 20 (1953). Ref. Zbl. Ophthalm. **66**, 125 (1955). — Gasteiger, H.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **54**, 357 (1948). — Giggelberger, H.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **54**, 359 (1948). — Klin. Mbl. Augenheilk. **116**, 158 (1950). — Glees, M.: Klin. Mbl. Augenheilk. **124**, 460 (1954). — Hamby, and Gardner: Arch. Surg. **1933**. Henderson, J. W.: Trans. Amer. Ophthalm. Soc. **53**, 349 (1956). Ref. Zbl. Ophthalm. **69**, 152 (1956). — Huber, A.: Ophthalmologica (Basel) **121**, 118 (1951). Augensymptome bei Hirntumoren, S. 63 u. 321ff. **1956**. — Jaeger, R.: J. Amer. Med. Assoc. **142**, 304 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **58**, 140 (1952/53). — Jaeger, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. **122**, 565 (1953). — Lindgren, E.: Handbuch der Neurochirurgie. Bd. II: Röntgenologie, S. 209. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — Lisch, K.: Ophthalmologica (Basel) **117**, 180 (1949). — Olivecrona, H., u. J. Ladenheim: Congenital arteriovenous Aneurysms. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — Penzholz, H., u. I. Mildbraed: Klin. Mbl. Augenheilk. **124**, 179 (1954). — Schiefer, W., u. F. Marguth: Acta neurochirurg. (Wien) **4**. 344 (1956). — Serfling, H. J., u. K. H. Parnitzke: Klin. Mbl. Augenheilk. **128**. 641 (1956). — Taptas, J. N.: Arch. d'Ophthalm. **10**, 22 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **54**, 259 (1950/51). — Tönnis, W.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **59**, 1 (1956). Velhagen, K.: Klin. Mbl. Augenheilk. **128**, 214 (1956). — Zielinski, H. W.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **59**, 48 (1956).

Privat-Dozent Dr. H.-L. Thiel, Augenklinik der Universität Erlangen

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 582—595 (1958)

Aus der Universitäts-Augenklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. K. vom Hofe)

Experimentelle Untersuchungen über die Permeabilität der Bindehautgefäße

Zugleich ein Beitrag über die Entstehung von Blutungen bei Paraproteinämien

Von

A. Nover und G. Berneaud-Kötz

Mit 9 Textabbildungen

Erkrankungen mit schweren Störungen in der Bluteiweißzusammensetzung haben in letzter Zeit mehr und mehr praktisch klinische Bedeutung erlangt. Sie beanspruchen darüber hinaus aber auch unser theoretisches Interesse.

Unter den verschiedensten pathologischen Bedingungen kann es zu erheblichen Abweichungen von der normalen Proteinzusammensetzung (Euproteinämie) kommen. Man spricht dann von Dys- bzw. Paraproteinämien und versteht dabei unter *Dysproteinämie* eine rein quantitative Verschiebung der einzelnen Bluteiweißfraktionen untereinander. *Paraproteinämien* sind dagegen durch das Vorhandensein abartiger Eiweißkörper in der Blutbahn charakterisiert (Apitz). Allerdings ist eine strenge Trennung dieser beiden Begriffe nicht immer möglich, denn neben den quantitativen Änderungen in den Serum-Eiweiß-Fraktionen können gleichzeitig auch abnorme, also qualitativ veränderte Serumproteine vorhanden sein. Verschiedene proteinchemische Untersuchungsmethoden (Fällungs- und Flockungsreaktionen, Elektrophorese) geben uns Aufschluß über Abweichungen vom normalen Serum-Eiweißbild. Die Ultrazentrifugenuntersuchung (Svedberg) ermöglicht darüber hinaus eine Aussage über die Masse bzw. das Molekulargewicht der Proteinteilchen zu machen.

Als „Modellerkrankung" einer extremen Dys- und Paraproteinämie gilt das *Plasmocytom*. Unter seiner recht mannigfaltigen klinischen Symptomatik sei in diesem Zusammenhang nur auf das Vorkommen hämorrhagischer Diathesen hingewiesen. Als proteinchemische Besonderheit finden sich neben einer häufigen Vermehrung der Gesamt-Blut-Proteine immer beträchtliche homogene Globulinanstiege, die nach dem Elektrophoresebild α-, β- und γ-Globulin-Plasmocytome unterscheiden lassen.

Aus dem Formenkreis der Plasmocytome konnte Waldenström (1944) ein neues Krankheitsbild abgrenzen, das er als *Makroglobulinämie* bezeichnete. Das klinische Bild zeigt gewisse Ähnlichkeiten mit dem Plasmocytom, jedoch fehlen meist Knochenveränderungen, sowie eine Bence-Jones-Albuminurie. Auffälligste Organbefunde sind Milz-Leber- und Lymphdrüsenschwellungen. In dem typisch veränderten Knochenmark sind die sog. lymphoiden Reticulumzellen vermehrt. Charakteristisch für diese Erkrankung ist eine Hyperproteinämie mit Hyperglobulinämie vom β- oder γ-Globulin-Typ. Immer finden sich auch Paraproteine, die durch ihr besonderes Verhalten bei der Ultrazentrifugenuntersuchung (Makroglobuline) gekennzeichnet sind und im Ultrazentrifugendiagramm in der sog. M-Fraktion (Scholtan und Jahnke) erscheinen. Sie haben ein Molekulargewicht

von 1000000 gegenüber den normalen Globulinen von etwa 150000. Elektrophoretisch wandern diese im β- oder γ-Globulinbereich, zum Teil sind sie besonders kälteempfindlich (Kryoglobuline) und unterscheiden sich in ihrem immunbiologischen Verhalten.

Bei $^2/_3$ aller Kranken finden sich als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese Schleimhautblutungen des Respirationstraktes (Nasen- und Zahnfleischbluten), seltener auch Magen-Darmblutungen sowie Hautpetechien (Jahnke, Kanzow und Scholtan). Die im Schrifttum des öfteren erwähnten Sehstörungen waren durch *Netzhautblutungen* hervorgerufen.

Neben diesen echten Makroglobulinämien sind in den letzten Jahren vereinzelte Fälle beobachtet worden, bei denen trotz ähnlicher klinischer Symptome die typische Vermehrung von Makroglobulinen fehlte (Berneaud-Kötz und Jahnke; Feiereis und Sehnert; Stobbe; Weicker, Breddin und Röttger). Dagegen ließen sich bei der Ultrazentrifugenuntersuchung meist heterogene Eiweißgradienten mit Sedimentationskonstanten von 7—10 S nachweisen. Von Jahnke und Scholtan wurden diese Fälle als *atypische Makroglobulinämien* bezeichnet. Auch besteht fast stets eine hämorrhagische Diathese.

Blutungen sind auch das Leitsymptom einer weiteren — ebenfalls von Waldenström beschriebenen, häufig mit der Makroglobulinämie verwechselten — Krankheit, der *Purpura hyperglobulinaemica*. Sie ist durch einen schubweisen Verlauf und das Auftreten von Blutungen an den unteren Extremitäten gekennzeichnet. Zwar finden sie sich nach Belastung auch an den Armen, jedoch fast nie an den Schleimhäuten wie bei der Makroglobulinämie. Dabei fehlen auch stets Störungen im cellulären oder humoralen Gerinnungsmechanismus. Allen Purpura hyperglobulinaemica-Fällen gemeinsam ist eine Vermehrung der Globulinfraktion im Serum, die meist die γ-Fraktion betrifft. Es wird auf Grund histologisch nachgewiesener Eiweißeinschlüsse in Plasmazellen, die sonst nur bei Paraproteinosen gefunden wurden, die Vermutung ausgesprochen, daß bei dieser Erkrankung gleichfalls Paraproteine vorliegen.

Im ophthalmologischen Schrifttum sind Mitteilungen über *Augenveränderungen* bei Makroglobulinämien sehr selten (Cagianut und Hoffmann-Egg, Berneaud-Kötz und Jahnke, Korsten und Berneaud-Kötz). Dagegen finden sich in zahlreichen Einzelpublikationen der allgemeinmedizinischen Literatur häufig Hinweise auf Augensymptome bei Dys- und Paraproteinämien (Zusammenstellung bei Berneaud-Kötz). Übereinstimmend werden in allen diesen Fällen Veränderungen am *Augenhintergrund* (= *Fundus paraproteinaemicus*) erwähnt. Es handelt sich um massive Netzhautblutungen, unscharf begrenzte Herde und um auffällige varicöse Erweiterungen der Netzhautvenen, so daß sie teilweise ein perlschnurartiges Aussehen haben. Einige Male wurde eine exsudative Amotio beobachtet. Neben diesen Fundusveränderungen sind bei einer Reihe von Kranken auch hämodynamische Störungen an den *Bindehautgefäßen* gefunden worden. In der Regel ist die Blutströmung in den kleinen Gefäßen der Bindehaut nicht sichtbar. Unter gewissen Bedingungen kann jedoch durch eine Aggregation der Erythrocyten die Blutströmung sichtbar werden, im extremen Fall kommt es zu einer regelrechten Segmentation der Blutsäule. Diese Erscheinung wird als „sludged-blood-Phänomen" bezeichnet.

Die beschriebenen Veränderungen am Augenhintergrund sowie an den Bindehautgefäßen sahen wir in verschiedenen Fällen von Paraproteinämien und haben sie an anderer Stelle auch photographisch wiedergegeben (Berneaud-Kötz und Nover).

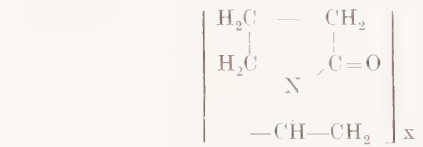
Ausgehend von der Vorstellung, daß diese Störungen durch die abnorme Bluteiweißzusammensetzung hervorgerufen werden, und daß bestimmte Gefäßwandschädigungen für die hämorrhagische Diathese Voraussetzung sind, haben wir versucht, die entsprechenden Veränderungen im Tierexperiment zu reproduzieren.

Experimentelle Untersuchungen

A. Änderung der Blutzusammensetzung und -strömungsgeschwindigkeit

Erstes Ziel der Versuche war es, die Blutzusammensetzung bzw. -strömungsgeschwindigkeit zu verändern, um möglichst ähnliche Zustände wie bei echten Paraproteinämien im Modell hervorzurufen. Wir erreichten das durch die intravenöse Applikation von Fremdkolloiden.

Material und Methode. Als Fremdkolloid wählten wir das Polyvinylpyrrolidon (PVP), das als Blutersatzmittel (Weese) unter der Bezeichnung Periston (Bayer) bzw. Kollidon (BASF) im Handel ist. Es ist ein synthetisches Polymerisationsprodukt des PVP, wobei ein Glied des Kettenpolymerisats folgende Strukturformel besitzt:



Periston hat ein mittleres Molekulargewicht zwischen 12000—40000. Da wir aber analog den Makroglobulinämien einen möglichst hochmolekularen Stoff verabreichen wollten, verwendeten wir *Kollidon (Typ 90)* W 6406,[1] dessen mittleres Molekulargewicht 810000 ist (Streubreite 100000 bis 3000000). Somit waren die kleinsten Moleküle dieser Substanz noch größer als die der Albuminteilchen, deren Molekulargewicht etwa 70000 beträgt, und auch weit größer als das normaler Globuline (150000). Wir waren also mit Kollidon 90 in der Lage, hinsichtlich der Molekülgröße ähnliche Verhältnisse zu reproduzieren, wie sie bei den Makroglobulinämien vorliegen.

Zunächst applizierten wir diese Substanz bei 3 Kaninchen von annähernd 3 kg Gewicht. Um die sehr zähflüssige 20%ige Stammlösung injektionsfähig zu machen, wurden 5 cm³ in 5 cm³ NaCl 0,9% gelöst und dann in die Ohrvene injiziert. Es kam dabei zu keinerlei Nebenerscheinungen.

Befunde. Unsere Beobachtungen erstreckten sich vor allem auf die Nickhautgefäße. Sie erfolgten an der Zeiss-Opton-Spaltlampe (40fache Vergrößerung im normalen und rotfreien Licht). *Bereits*

[1] Die Substanz wurde uns freundlicherweise von Herrn Dr. Ing. W. Scholtan, Physico-Chemisches Labor der Bayer-Werke, Wuppertal-Elberfeld überlassen.

während der Injektion kam es zu einem sehr deutlichen Zerfall der bis dahin homogenen Blutsäule (Abb. 1). Diese Veränderungen waren zunächst in den kleinsten, dann aber auch in den größeren Gefäßen einwandfrei sichtbar. Sie steigerten sich innerhalb von 5—10 min bis zu einer regelrechten Segmentierung der Blutsäule. Diese hielt etwa 4 Std an und verschwand dann allmählich. Gleichzeitig kam es in allen

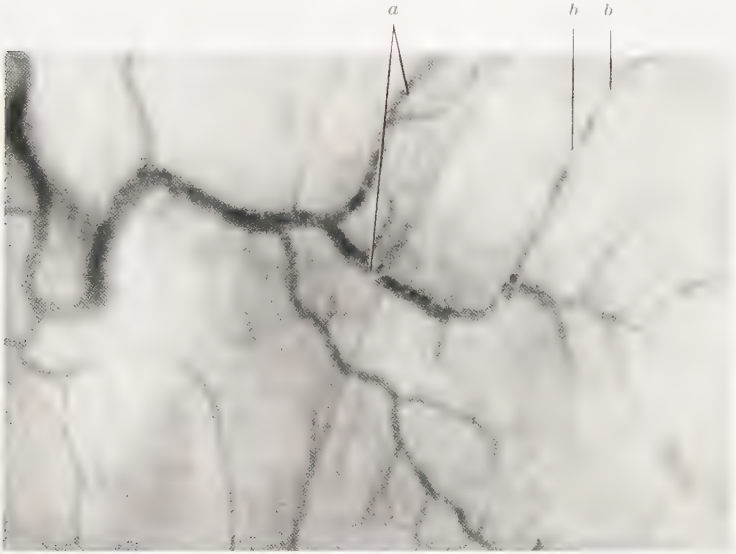


Abb. 1. Photographische Darstellung des „sludged-blood"-Phänomens in den Nickhautgefäßen des Kaninchens nach intravenöser Injektion eines hochmolekularen Fremdkolloids. Man erkennt in den größeren Gefäßen (*a*) einen körnigen Zerfall und in den kleineren (*b*) eine regelrechte Segmentierung der vorher homogenen Blutsäule

Fällen zu einer auffälligen Strömungsverlangsamung, so daß man die einzelnen Blutsäulenfragmente sich langsam in den Gefäßen fortbewegen sah. Während der mehrstündigen Beobachtungszeit konnten *niemals Hämorrhagien* beobachtet werden. Es war anzunehmen, daß die veränderte Strömungsgeschwindigkeit durch eine erhöhte Zähflüssigkeit des Blutes als Folge des injizierten hochmolekularen Kollidons hervorgerufen wurde.

Wir führten deshalb gleichzeitig Kontrollen der Serumviscosität mittels *Ostwald-Viscosimeter* (Abb. 2 u. 3) durch, wobei die Durchlaufgeschwindigkeit als Maß für die Zähflüssigkeit des Serums bestimmt wurde.

Viscositätsmessungen bei normalen Kontrolltieren zeigten bei 23° C eine durchschnittliche Durchlaufgeschwindigkeit von etwa 60 sec. Für Aqua dest. lagen die Werte bei 23° C bei 37 sec. Nach Injektion des Kollidons stieg die Durchlaufgeschwindigkeit auf 161 sec an und ging allmählich im Verlauf von 16 Tagen auf die Ausgangswerte zurück.

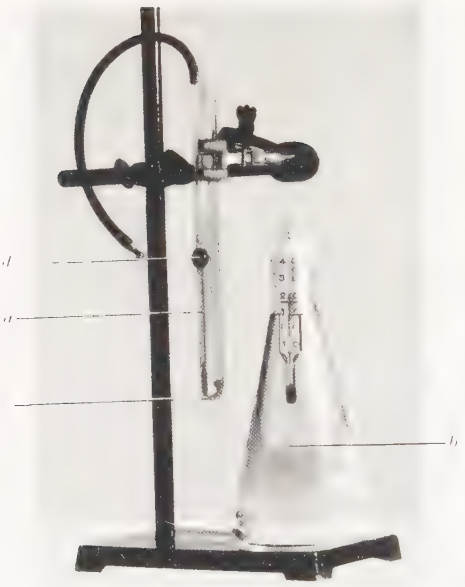


Abb. 2

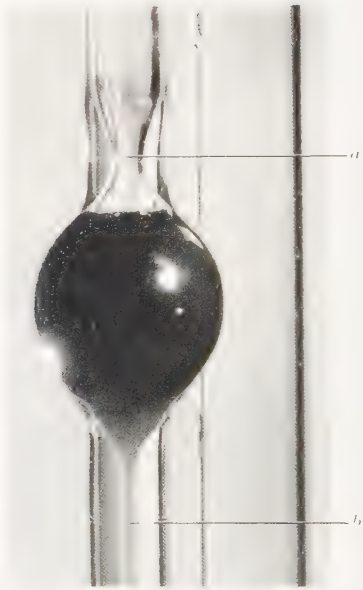


Abb. 3

Abb. 2 u. 3. Bestimmung der Serumviscosität mittels Ostwald-Viscosimeter

Abb. 2. Gesamtansicht. Das Gerät (*a*) kommt bei der Bestimmung in ein Wasserbad (*b*) von konstant 23° Temperatur. Das zu bestimmende Serum (*c*) wird in die Kugel (*d*) hochgesaugt

Abb. 3. Ausschnitt aus Abb. 2. Die Durchlaufgeschwindigkeit des Serums wird zwischen den Marken „*a*" und „*b*" mit Stoppuhr bestimmt

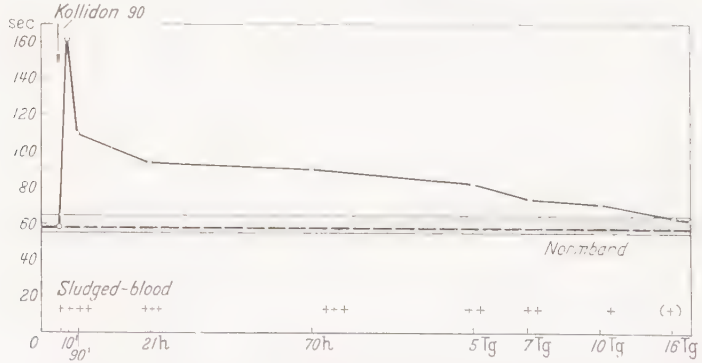


Abb. 4. Serum-Viscosimetrie (Ostwald-Viscosimeter) unter Kollidon 90. (Durchlaufgeschwindigkeit für Aqu. dest.: 37 sec bei 23°.) Abszisse: Zeit (10 min bis 16 Tage) nach Injektion des Kollidon. Ordinate: Durchlaufgeschwindigkeit in Sekunden. Normales Serum unbehandelter Kaninchen hat eine Durchlaufgeschwindigkeit von 55—65 sec (= Normband). Nach intravenöser Injektion von Kollidon ist sie zunächst auf das Mehrfache verlängert und normalisiert sich erst im Laufe von 16 Tagen, gleichzeitig nimmt die Intensität des sludged-blood-Phänomens kontinuierlich ab

Diesen Befunden parallel ging die Stärke des „sludged-blood-Phänomens" Zu Beginn des Versuches war die Aggregation am stärksten und normalisierte sich in deutlicher Abhängigkeit zur Serumviscosität (Abb. 4).

B. Beeinflussung der Gefäßwand

Ziel einer zweiten Versuchsserie war es, auf die Gefäßwand bzw. ihre Permeabilität einzuwirken.

Material und Methode. Wir sensibilisierten in dieser Versuchsgruppe 10 Kaninchen (2670 bis 3940 g Gewicht), indem wir ihnen alle 2—3 Tage entweder je 2 cm^3 Pferde- oder Schweine- oder Rinderserum (Behringwerke) subcutan injizierten. Die Injektionen wurden — auch wiederholt und über Wochen — in den meisten Fällen gut vertragen. Vielfach kam es an den Injektionsstellen zu umschriebenen Hautnekrosen (Arthus-Phänomen). Ein 11. Tier starb im anaphylaktischen Schock.

Tabelle 1. *Elektrophoreseuntersuchungen an normalen und sensibilisierten Kaninchen. Bei allen über längere Zeit sensibilisierten Tieren fand sich eine deutliche Erhöhung der γ-Globulin-Fraktion als Ausdruck einer vermehrten Antikörperbildung*

	Nr.	Gesamt-Eiweiß g-%	Albumin rel.-%	Globuline (rel.-%)			
				α_1	α	β	γ
Kontroll-Tiere	31	4,8	44,2	13,8	8,5	17,2	16,3
	42	5,3	59,6	8,3	7,1	11,3	13,7
	43	5,8	51,0	7,6	10,6	14,5	16,3
	53	5,2	51,0	11,2	9,3	14,4	14,1
Sensibilierte Tiere	39	5,5	53,8	8,2	8,0	9,5	*20,5*
	45	5,5	55,5	7,3	5,5	11,7	*20,0*
	47	5,8	54,4	6,3	6,3	11,7	*21,3*
	48	5,5	52,9	9,0	6,7	11,2	*20,2*

Befund. Während der Versuchszeit wurden die Tiere immer wieder an der Spaltlampe untersucht und auch gespiegelt. Nie konnten Veränderungen an den Gefäßwänden und *nie* das Auftreten von *Blutungen* beobachtet werden. Jedoch zeigten sich nach etwa 3—4 Wochen laufender Sensibilisierung an den Nickhautgefäßen aller Tiere hämodynamische Störungen. Wieder wurde eine körnelige Blutströmung vor allem in den kleineren Gefäßabschnitten sichtbar. Im Vergleich zu den oben beschriebenen Strömungsänderungen war dieser Befund aber weniger ausgeprägt als unter dem Einfluß von Kollidon. Es kam z. B. nie zu regelrechten Fragmentierungen der Blutsäule. Auch fehlte unter diesen Versuchsbedingungen die Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit.

Um eine Kontrolle über das Verhalten des Serumeiweißbildes unter dem Einfluß der Sensibilisierung zu erhalten, führten wir zunächst an 4 normalen Kaninchen Papierelektrophoreseuntersuchungen durch (Tabelle 1, Methode Grassmann-Hannig)[1].

[1] Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Kutzim, Universitäts-Hautklinik, Köln, danken wir für die Durchführung der Papierelektrophorese.

Die Eiweißfraktionen zeigten untereinander nur geringe Schwankungen und lagen im Mittel für die γ-Globuline bei 15,1 rel.-%. Nach 6—8wöchiger Sensibilisierung war bei allen untersuchten Tieren im Elektrophorese-Diagramm ein deutlicher Anstieg in der γ-Globulin-Fraktion zu erkennen, der im Mittel 20,5 rel.-% betrug, und als Ausdruck einer vermehrten Antikörperbildung anzusehen ist (Abb. 5 u. 6). Bei

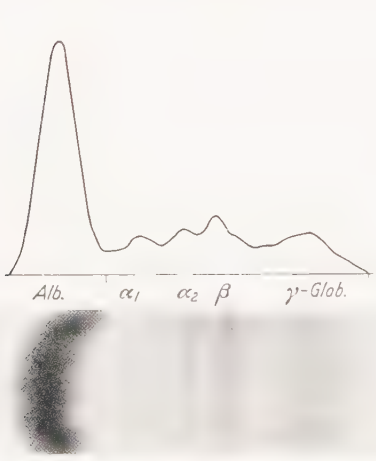


Abb. 5

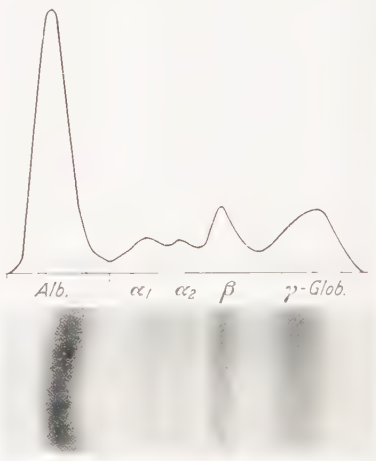


Abb. 6

Abb. 5. Papierelektrophorese. Serum eines normalen Kaninchens (Nr. 43). Gesamt-Eiweiß 5,8 g-%, Albumine 51,0 rel.-%, Globuline 49 rel.-% (α_1 = 7,6, α_2 = 10,6, β = 14,5, γ = 16,3)

Abb. 6. Papierelektrophorese. Serum eines mehrwöchig heterolog sensibilisierten Kaninchens (Nr. 45). Gesamt-Eiweiß 5,5 g-%, Albumine 55,5 rel.-%, Globuline 44,5 rel.-% (α_1 = 7,3, α_2 = 5,5, β = 11,7, γ = 20,0)

denjenigen Tieren, denen wir am Untersuchungstage zusätzlich 2 cm³ heterologes Serum intra*venös* appliziert hatten, zeigten sich außer den eben beschriebenen Veränderungen keine Besonderheiten.

Aus methodischen Gründen war es nicht möglich, am *Augenhintergrund* hämodynamische Abweichungen nachzuweisen, da man beim Kaninchen die kleinen Netzhautgefäße nicht in ausreichender Vergrößerung beobachten kann. An den größeren Arterien und Venen fanden sich keine Änderungen in den Fließeigenschaften und nie Netzhautblutungen. Irgendwelche Unterschiede bei den einzelnen Serumarten ergaben sich nicht.

C. Experimentelle Blutungsbereitschaft

Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe zeigten also, daß man durch Zuführung eines hochviscösen Fremdkolloids deutlich sichtbare hämodynamische Störungen (Fragmentierung der Blutsäule, Verlangsamung der Blutströmung) erzeugen kann. In einer zweiten Versuchsanordnung

hatte sich gezeigt, daß eine heterologe Sensibilisierung die Hämodynamik nur wenig beeinflußt. Zu nachweisbaren Veränderungen der Gefäßpermeabilität kam es nie. Es blieb noch die Frage zu klären, ob die Kombination von massiven Eingriffen in die Hämodynamik (Zuführung von Kollidon) *und* langfristiger Sensibilisierung zu sichtbaren Veränderungen der Permeabilität führt.

Material und Methode. Von unseren 10 heterolog sensibilisierten Tieren bekamen insgesamt 7, wie oben beschrieben, 5 cm³ einer 20%igen Kollidon-Lösung, verdünnt mit 5 cm³ 0,9% NaCl, intravenös injiziert. Unmittelbar anschließend wurden dann noch jeweils 2 cm³ des gegebenen Serums ebenfalls *intravenös* appliziert.

Befunde. Bei sämtlichen Tieren, gleich ob sie vorher mit Pferde- oder Schweine- oder Rinderserum sensibilisiert worden waren, zeigten sich übereinstimmende Befunde. Wieder kam es schon während der Kollidon-Applikation zu einer schnell zunehmenden stärkeren Körnelung des Gefäßinhaltes und innerhalb weniger Minuten zu einer ausgeprägten Fraktionierung der Blutsäule. Die vorher normale Blutströmungsgeschwindigkeit wurde auffällig langsam. An einzelnen Stellen, z. B. wo die Gefäße stärker geschlängelt waren.

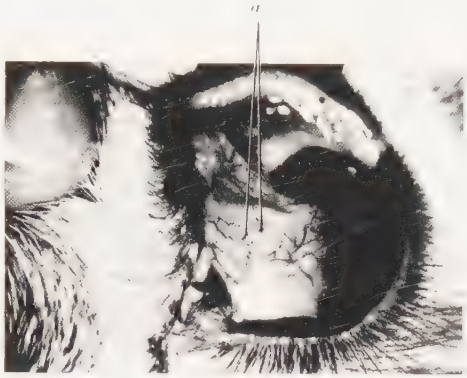


Abb. 7—9. Nickhautblutungen bei sensibilisierten Kaninchen nach intravenöser Injektion eines Fremdkolloids

Abb. 7. 90 min nach Kollidonapplikation sind zahlreiche flohstichartige Hämorrhagien (*a*) in Gefäßnähe erkennbar

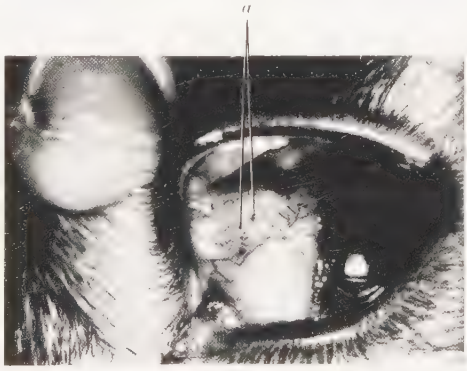


Abb. 8. Nach 3½ Std sind sie noch sehr viel deutlicher zu sehen

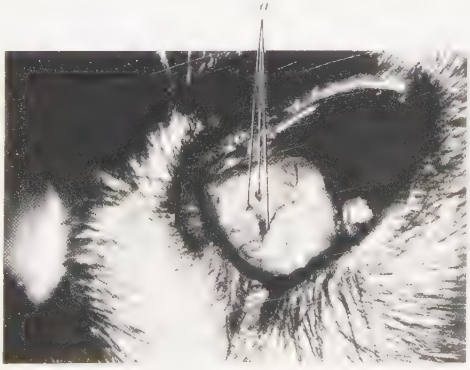


Abb. 9. Nach 19 Std haben sie sich etwas in das umgebende Gewebe ausgebreitet

hatten man den Eindruck eines fast völligen Stillstandes der Blutströmung.

Soweit unterschieden sich also die Befunde weder nach Art noch nach Ausmaß von den der ersten beiden Versuchsreihen. Darüber hinaus wurden aber nun bei allen Tieren mit völliger Übereinstimmung innerhalb von 20 bis 45 min nach Versuchsbeginn *Blutaustritte sichtbar*. Sie imponierten zunächst als kleine flohstichartige Hämorrhagien neben den Gefäßen, fanden sich stets beiderseits und über die ganze Nickhaut verstreut. In den ersten 3 bis 4 Std nach Versuchsbeginn nahmen sie an Zahl und Intensität zu. Im weiteren Verlauf breiteten sie sich flächenförmig in das umgebende Gewebe aus und erschienen schließlich als eine rote Erythrocytenansammlung zentral, umgeben von einem schmalen gelblichen Saum abgebauten Blutfarbstoffes (Abb. 7—9).

Während der nächsten 24 Std wurden sie immer aufgelockerter und transparenter und waren schließlich nach 3 Tagen völlig resorbiert.

Somit war es uns erstmals unter derartigen Versuchsbedingungen gelungen, regelmäßig und immer wieder reproduzierbar eine hämorrhagische Diathese hervorzurufen.

Diskussion

Über die Pathogenese der hämorrhagischen Diathese bei schweren Dys- und Paraproteinämien besteht bis heute noch keine einheitliche und allgemeingültige Anschauung. Neben den gelegentlich mitgeteilten Veränderungen im cellulären und humoralen Gerinnungsmechanismus wird immer wieder auf einen — allerdings noch unbekannten — Gefäßfaktor hingewiesen (Waldenström, Achenbach und Kanzow, Schulten und Kanzow). Unsere Ergebnisse zeigen aber, daß darüber hinaus auch hämodynamische Einflüsse für die Blutungsbereitschaft eine Rolle spielen.

Durch die Zuführung eines — nicht zu den Eiweißstoffen gehörigen — Fremdkolloids mit hohem Molekulargewicht (Kollidon 90) konnten wir deutlich sichtbare Änderungen der Fließeigenschaft des Blutes erzeugen. Es kam zu den gleichen Erscheinungen wie sie klinisch bei Erkrankungen mit Störungen in der Blutzusammensetzung als „sludged-blood-Phänomen" an den Bindehautgefäßen zu beobachten sind. Dieses Phänomen hatte erstmals Coccius beschrieben, seine Bezeichnung „sludged-blood" Knisely eingeführt. Die ihm zugrunde liegende intravasale Erythrocytenaggregation wird von den meisten Autoren jedoch als unspezifisch angesehen und ihr kein pathognomonischer Wert zugeschrieben.

Untersuchungen von Plomann und Beobachtungen von Zilliacus u. Mitarb., Hirschboeck und Woo sowie Marmont, de Matteis und Mariotti an Kranken mit Plasmocytomen, Lebercirrhosen, Morbus

Hodgkin und anderen schweren chronisch-entzündlichen Erkrankungen ergaben eine deutliche Parallelität zwischen dem Ausmaß der Erythrocytenaggregation und der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Wir selbst beobachteten klinisch bei mehreren Fällen mit schweren Dys- und Paraproteinämien deutliche Änderungen in der Fließeigenschaft des Blutes an den Conjunctivalgefäßen, die dem „sludged-blood"-Phänomen in extremer Ausprägung gleichkommen und sahen einige Male aber auch fleckförmige Bindehautblutungen. Ähnliche Beobachtungen teilt auch Harders bei Makroglobulinämien mit.

Über die Ursache dieser Erscheinungen besteht noch keine eindeutige Klarheit. Änderungen der Formbestandteile des Blutes (z. B. Anämien), aber auch Abweichungen in der Plasmazusammensetzung (Dys- und Paraproteinämien) können zu derartigen Störungen in der Hämodynamik führen. Dabei spielen nach Marmont, de Matteis und Mariotti Änderungen der Stabilität des Blutes eine wesentliche Rolle.

Die Richtigkeit einer solchen Auffassung und die besondere Bedeutung der Bluteiweißzusammensetzung für die Konglomeration der Erythrocyten beweisen unsere oben mitgeteilten Befunde nach Zuführung des Fremdkolloids Kollidon 90, wie auch die von den Autoren gemachten tierexperimentellen Beobachtungen nach Applikation von Methyl-cellulose.

Auch die angedeutete Ausprägung des „sludged-blood"-Phänomens nach vorangegangener Sensibilisierung in unseren Versuchen dürfte mit einer Änderung der humoralen Blutzusammensetzung zu erklären sein. Man findet ja bekanntlich im Verlaufe von Immunisierungsprozessen eine Vermehrung bestimmter Globulinfraktionen und häufig auch einen Anstieg der Gesamtproteine (Löhlein, H. E. Schultze), die zu einer Veränderung der Plasmazusammensetzung beitragen, wie wir es durch vergleichende Elektrophorese-Untersuchungen gleichfalls aufzeigen konnten.

Da wir in unseren Fällen nur einmalige Kollidon-Injektionen bei den entsprechenden Tieren durchführten, können wir eine Sensibilisierung durch diese Substanz ausschließen. Zudem ist es wenig wahrscheinlich, daß Kollidon — selbst bei mehrfachen Injektionen — antigene Eigenschaften entwickelt (Hahn, Lange, Giertz).

Unsere erste Versuchsreihe zeigte, daß die klinische Erscheinung des „sludged-blood"-Phänomens durch Zuführung des Fremdkolloids Kollidon 90 imitiert werden kann. Es handelt sich also letztlich bei dieser speziellen Form der hämodynamischen Störung kolloidchemisch um einen Entmischungsvorgang in vivo. Für die kollidonbedingte, wie auch für die durch Dys- und Paraproteinämie ausgelöste Konglomeration der Erythrocyten nimmt man im submikroskopischen Bereich Kohäsionsverbindungen zwischen hydrophilen Gruppen der Erythrocyten-

membran und bestimmten Endgruppen der Kollidonmoleküle einerseits oder abnormer Serumproteine anderseits an. Für eine solche Deutung sprechen auch die von Jahnke, Rühs und Scholtan durchgeführten Untersuchungen über das Verhalten von Erythrocyten in einem Modellsenkungsversuch. Sie konnten in vitro eine Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen in einem Kollidon-Sol nachweisen, die gleichfalls auf eine erhöhte passive Agglutinierbarkeit zurückzuführen war.

Außer diesen mikrozirkulatorischen Veränderungen spielt die *Viscosität* der strömenden Flüssigkeit eine wichtige Rolle bei Störungen der Blutzusammensetzung. So wurde auch von verschiedenen Autoren auf eine erhöhte Blutviscosität bei extremen Paraproteinämien hingewiesen (Wintrobe und Buell; von Bonsdorff, Groth und Packalen; Lüscher und Labhart; Uehlinger; Barr, Reader und Wheeler; Berneaud-Kötz und Jahnke; Feiereis und Sehnert; Danis, Braumann und Coppez; Korsten und Berneaud-Kötz, Renard, Saraux und Vergez; Berneaud-Kötz und Nover). Die Serumviscosität ist im wesentlichen von der Masse der gelösten Kolloide — d. h. praktisch vom Eiweißgehalt — abhängig. Deswegen weisen Hyperproteinämien immer erhöhte Werte auf. Besondere Verhältnisse ergeben sich jedoch bei bestimmten Paraproteinen. Sie bedingen — wahrscheinlich auf Grund unterschiedlichen physico-chemischen Verhaltens der Eiweißmoleküle untereinander — beträchtliche Viscositätserhöhungen. Dies gilt vor allem für Makroglobuline und Kryoglobuline.

Unsere Versuche mit Kollidon 90 zeigten, daß auch diese Eigenschaft im Tierexperiment darstellbar ist und vergleichbare Zustände wie bei extremen Paraproteinämien reproduziert werden können. So fanden wir unmittelbar nach Applikation dieses Fremdkolloids eine dreifach erhöhte Blutviscosität, ferner eine deutliche Parallelität mit der Blutströmungsgeschwindigkeit und dem Grad des „sludged-blood"-Phänomens. *Die Annahme scheint daher berechtigt, daß die geschilderten hämodynamischen Störungen mit Änderungen der physico-chemischen Eigenschaften des Blutes zusammenhängen.*

Immerhin zeigten aber unsere Ergebnisse in der Kollidonreihe auch, daß hämodynamische Störungen allein in diesen Versuchen nicht genügen, eine hämorrhagische Diathese hervorzurufen, diese also auch nicht erklären können. Es mußte ein zusätzlicher Faktor gefunden werden, der so auf die Gefäßwand einwirkt, daß sie durchlässig wird.

Aus klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen ist hinreichend bekannt, daß es durch Sensibilisierung — neben anderen Erscheinungen — zu Gefäßwandschäden kommt. Auch für manche Formen von Dys- und Paraproteinämien wird die Ansicht vertreten (Schmengler und Esser, Martini und Engelkamp), daß neben exogenen Schädigungen, sowie hormonalen und nervös-regulatorischen

Einflüssen, die Plasmaproteine selbst die Capillardurchlässigkeit beeinflussen. So wird gerade für die extremen Paraproteinämien z. B. die Makroglobulinämie, aber auch für die Purpura hyperglobulinaemica vermutet, daß die abnormen Serumproteine eine direkte oder indirekte Einwirkung auf die Gefäßwand haben.

Im Bestreben, auch diesen Gewebsvorgängen in einem Modellversuch möglichst nahe zu kommen, führten wir bei unseren Tieren zusätzlich eine massive Sensibilisierung durch. Jedoch konnten wir auch bei langer Versuchsdauer an den sensibilisierten Tieren keine Permeabilitätsstörungen sichtbar machen. Erst die Kombination beider Maßnahmen erbrachte mit dem Auftreten zahlreicher Blutungen eine nachweisbare Störung der Gefäßdurchlässigkeit. Offenbar war also die Gefäßwand durch die Sensibilisierung latent alteriert und der zusätzlichen Beanspruchung durch die veränderte Hämodynamik (Erythrocytenballung, verlangsamte Blutströmung) nicht mehr gewachsen. Es erscheint uns daher notwendig, für die bei einer Reihe von schweren Dys- und Paraproteinämien vorhandenen hämorrhagischen Diathesen, hämodynamische Störungen und gleichzeitige Gefäßwandalterationen zu berücksichtigen.

Eine solche Annahme bestätigt auch der seinerzeit von Korsten und Berneaud-Kötz mitgeteilte Fall einer Makroglobulinämie (Waldenström). Hier war es, obwohl schon längere Zeit eine nachgewiesene Makroglobulinämie bestanden hatte, erst dann zu Gefäßveränderungen und Netzhautblutungen gekommen, nachdem Kryoglobuline im Blut erschienen waren und zu deutlichen Störungen in der Hämodynamik geführt hatten.

Zusammenfassung

In letzter Zeit sind häufiger Augenveränderungen bei Erkrankungen mit schweren Störungen in der Bluteiweißzusammensetzung (Dys- und Paraproteinämien) beschrieben worden. Man fand dabei Netzhautblutungen und auffällige Erweiterungen der Netzhautvenen und sprach von einem „Fundus paraproteinaemicus". An den Bindehautgefäßen sah man eine Segmentierung der Blutsäule, das „sludged-blood"-Phänomen (Knisely). Mehere gleichartige eigene Beobachtungen bei Patienten mit Plasmocytom bzw. Makroglobulinämie (Waldenström) waren Anlaß zu den vorstehenden experimentellen Untersuchungen, da speziell die Pathogenese der hierbei zu beobachtenden hämorrhagischen Diathese bis heute noch ungeklärt ist. Die intravenöse Applikation eines hochmolekularen und hochviscösen Fremdkolloids (Kollidon 90) (BASF), führte an den Nickhautgefäßen des Kaninchens zu deutlichen Änderungen in den Fließeigenschaften des Blutes (Segmentierung der Blutsäule = sludged-blood) und zu einer auffälligen Strömungsverlangsamung.

Serumviscositätsmessungen ergaben eine deutliche Beziehungzur Blutströmungsgeschwindigkeit und Stärke der Erythrocytenaggregation. Blutungen traten nie auf.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden Kaninchen heterolog sensibilisiert. Als Ausdruck einer vermehrten Antikörperbildung kam es im Elektrophoresediagramm zu deutlichen Anstiegen in der γ-Globulin-Fraktion. In den Bindehautgefäßen waren nur geringe hämodynamische Veränderungen (körnelige Blutströmung), jedoch keine Blutaustritte oder andere Permeabilitätsstörungen erkennbar.

Erst die Kombination beider Versuchsbedingungen führte *regelmäßig* zu zahlreichen Nickhautblutungen. Daraus ist zu schließen, daß für das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese bei schweren Dys- und Paraproteinämien, also auch für die typischen Augensymptome bei diesen Erkrankungen, Störungen der Hämodynamik und eine Gefäßwandschädigung zusammentreffen müssen.

Der Krankheitsverlauf einer früheren Beobachtung von Korsten und Berneaud-Kötz bestätigt diese Befunde.

Literatur

Achenbach, W., u. U. Kanzow: Zur hämorrhagischen Diathese bei der Makroglobulinämie Waldenström. 5. Kongr. Europ. Ges. Hämat. Freiburg 1955, S. 631. — Apitz, K.: Die Paraproteinosen. Virchows Arch. path. Anat. **306**, 631 (1940). — Barr, D. P., G. G. Reader and C. H. Wheeler: Cryoglobulinemia: Report of two cases with discussion of clinical manifestations, incidence and significance. Amer. intern. Med. **32**, 6 (1950). — Berneaud-Kötz, G.: Allergisch-hyperergische Gefäßalteration am Augenhintergrund bei extremen Paraproteinämien. 61. Zkft. Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1957. — Berneaud-Kötz, G., u. K. Jahnke: Über einen Fall von ungewöhnlicher Dys- und Paraproteinämie mit auffallenden Augenhintergrundveränderungen (Fundus paraproteinaemicus). Klin. Mbl. Augenheilk. **125**, 160 (1954). — Berneaud-Kötz, G., u. A. Nover: Klinische und experimentelle Beobachtungen über Augenveränderungen bei der Makroglobulinämie Waldenström. Klin. Wschr. **1957**, 472. — Bonsdorff, B. v., H. Groth u. T. Packalen: On the presence of a high molecular cristallisable protein in blood serum in myeloma. Folia haemat. **59**, 184 (1938). — Cagianut, B., u. L. Hoffmann-Egg: Augenhintergrundveränderungen bei der Makroglobulinämie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **153**, 391 (1953). — Coccius, A.: Über die Ernährungsweise der Hornhaut und die Serum-führenden Gefäße im menschlichen Körper. Leipzig: Muller 1852. — Danis, P., J. Braumann u. P. Coppez: Les lésions du fond d'oeil aucours de certaines Hyperproteinemies (Myelome a cryoglobuline, Macroglobulinemie). Acta ophthal. (Kbh.) **33**, 33 (1955). — Feiereis, H., u. H. E. Sehnert: Seltene Form einer Paraproteinose. Klin. Wschr. **1954**, 998. — Hahn, F., A. Lange u. H. Giertz: Anaphylaktoide Reaktionen durch künstliche Blutersatzstoffe. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **222**, 523 (1954). — Harders, H.: Makroglobulinaemie Waldenström. Beitrag zur Entstehung der Symptome. Dtsch. med. Wschr. **1957**, 71. — Über einige klinische Aspekte der intravasalen Erythrocytenballung. Schweiz. med. Wschr. **1957**, 11. — Hirschboeck, J. S., and M. Woo: A clinical evaluation of the blood „sludge"-phenomenon. J. Lab. clin.

Med. **32**, 1609 (1949). — Jahnke, K., G. Rühs u. W. Scholtan: Über den cellulären Faktor im Mechanismus der Senkungsbremsung nach TB I-Behandlung. Klin. Wschr. **1950**, 690. — Jahnke, K., u. W. Scholtan: Atypische Makroglobulinämien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1955**, 312. — Jahnke, K., U. Kanzow u. W. Scholtan: Zur Diagnose und Differentialdiagnose der Makroglobulinämie. Ärztl. Wschr. **1956**, 25. — Knisely, M. H.: Methods for direct investigation of factors leading to thrombosis in „Blood clotting and allied problems". IV. Conf. Macy Found. New York 1951. — Korsten, H. B., u. G. Berneaud-Kötz: Ein frühes Stadium des Fundus paraproteinaemicus bei einem Fall von Makroglobulinämie. Klin. Mbl. Augenheilk. **128**, 679 (1956). — Löhlein, G.: Über Änderung der Eiweißstruktur des Pferdeserums unter dem Einfluß der Immunisierung. Z. Immun.-Forsch. **102**, 189 (1943). — Lüscher, E., u. A. Labhart: Blutgerinnungsstörung durch β-γ-Globuline. Schweiz. med. Wschr. **1949**, 598. — Marmont, A., F. de Matteis u. L. Mariotti: Observations biomikroscopiques sur la circulation conjonctivale dans le cryoagglutinémie chronique à hautes titres et dans les états conditionant le phénomène du „sludged-blood". Schweiz. med. Wschr. **1955**, 902. Martini, G. A., u. H. Engelkamp: Kapillarschäden durch Dysproteinämie und ihre Behandlung durch Rutin. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 833. — Nover, A.: Die Bedeutung von Sensibilisierung und Haemodynamik für die Gefäßpermeabilität. 61. Zkft. Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg, 1957 — Plomann, G.: Demonstration ophthalmoscopique des variations de stabilité dans la suspension des globules rouges. Ann. Oculist. (Paris) **1920**, 157. — Renard, G., H. Saraux u. A. Vergez: Les lésions oculaires d'une affection peu connue: La dysglobulinémie maligne hémorrhagique. Ophthalmologica (Basel) **131**, 157 (1956). — Schmengler, F. E., u. H. Esser: Zur Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemica. Klin. Wschr. **1952**, 30. — Scholtan, W., u. K. Jahnke: Ultrazentrifugenuntersuchungen an Serum- und Harnproteinen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1952**, 371. — Schulten, H., u. U. Kanzow: Makroglobulinämie. (Waldenströmsche Krankheit.) Fol. haemat. NF **1**, 49 (1956). — Schultze, H. E.: Die Plasmaeiweißkörper im Blickfeld des Chemikers. Angew. Chem. **62**, 395 (1950). — Stobbe, H.: Zur Symptomatologie und Zytologie des Plasmocytoms. Beobachtungen bei 24 Paraproteinosen. Z. ges. inn. Med. **10**, 483, 590 (1955). — Svedberg, T., u. K. O. Pedersen: Die Ultrazentrifuge. Dresden: Theodor Steinkopff 1940. — Uehlinger, E.: Über eine Blutgerinnungsstörung bei Dysproteinaemie. Helv. med. Acta **16**, 508 (1949). — Waldenström, J.: Incipient myelomatosis or „essential" Hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrom? Acta med. scand. **117**, 216 (1944). — Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie. Schweiz. med. Wschr. **1948**, 927. — Weese, H.: Blutersatzprobleme. Dtsch. med. Wschr. **1947**, 555. — Weicker, B., K. Breddin u. K. Röttger: Zur Problematik des Plasmocytoms. Dtsch. med. Wschr. **1956**, 655. — Wintrobe, M. M., u. M. W. Buell: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma with report of a case in which extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. Bull. Johns Hopk. Hosp. **52**, 156 (1933). — Wuhrmann, F., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel: Benno Schwabe & Co. 1952. — Zilliacus, H., u. K. Soiva: The intravaskular aggregation of erythrocytes with particular reference to inflammatory pelvic cases. Duodecim (Helsinki) **64**, 583 (1948).

Priv.-Dozent Dr. A. Nover und Dr. med. G. Berneaud-Kötz,
Universitäts-Augenklinik Köln, Lindenburg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 596—599 (1958)

Aus der Ophthalmologischen Universitätsklinik in Debrecen, Ungarn
(Vorstand: Prof. Dr. A. Kettesy)

Experimentelle Transplantation vom lyophilisierten Glaskörper

Von
B. Alberth und G. Darabos

Mit 1 Textabbildung

Der Ersatz des Glaskörpers ist ein altes, aber noch immer ungelöstes Problem der Augenheilkunde. Bereits Arlt (1874) hat Glaskörperinjektionen zur Behandlung der Netzhautablösung durchgeführt. Es wird über ähnliche Versuche gegen Ende des vorigen Jahrhunderts auch von Ford und Deutschmann berichtet. Mehrfach ist auch die Heterotransplantation, das ist die Verpflanzung vom tierischen Glaskörper in Menschen, versucht worden (Wernicke 1906, Gartner und Pristley 1947). Aus der neuesten Zeit stammen die Berichte von Cutler (1946) sowie Fieandt (1948) über einige erfolgreiche Homotransplantierungen.

Die Homotransplantation des Glaskörpers ist mit den gleichen organisatorischen Schwierigkeiten verbunden wie jene der Hornhaut. Dieser Umstand war mit der Anlaß, sich seit längerer Zeit mit der Frage des Glaskörperersatzes durch anderes Material zu beschäftigen. Vor etwa 50 Jahren hat Gradenigo den Glaskörper durch physiologische Kochsalzlösung zu ersetzen versucht. Von Komoto und Hirota ist 0,6%ige NaCl-Lösung versucht worden; die meisten blieben aber der 0,85%ige Lösung treu, von welcher Löwenstein und Samuels festgestellt haben, daß sie in bezug auf den Erfolg der Ringer-Lösung überlegen ist. Der Glaskörperersatz wurde in größerer Zahl von Elschnig und seiner Schule durchgeführt. Der erste Bericht stammt aus dem Jahre 1911 von Elschnig. 11 Jahre später gibt sein Schüler Braun an, den Glaskörperersatz bei folgenden Krankheiten 61mal durchgeführt zu haben: frische Verletzungen mit ausgedehntem Glaskörperverlust, Glaskörperabscesse, Blutungen infolge Verletzungen, Trübungen im Anschluß an Cyclitiden sowie rezidivierende Glaskörperblutungen.

Der Ersatz des Glaskörpers wurde durch die Injektion gleicher Mengen des eigenen Liquor cerebrospinalis von Wegener sowie in neuerer Zeit von Fritz versucht. In einem Fall war das Auge wegen Glaskörperblutung im Gefolge einer Verletzung über ein Jahr blind, als durch Absaugen des Blutergusses und Einspritzung von Liquor der Visus auf 1 gebessert werden konnte.

In der allerletzten Zeit sind auch Kunststoffe versucht worden. Nach der Vorstellung von Arruga wäre ein Stoff geeignet, der mit dem Blut isotonisch, isoviscös ist und einen Brechungsindex von 1,3 aufweist. Diesen Erfordernissen entspricht die wäßrige Lösung von Polyvinylpyrrolidin am besten. Aus diesem Stoff werden auch die Ridley-Strampellischen Linsen hergestellt.

1954 hat Scuderi an 32 Kaninchen vergleichende Untersuchungen durchgeführt. Einer Gruppe hat er anderen Kaninchen frisch entnommene Glaskörper transplantiert; in der zweiten wurde der abgesaugte Glaskörper mit heterologem Liquor ersetzt. Die Tiere der dritten Gruppe enthielten 0,5—0,8 ml Subtosan (35% Lösung von Polyvinylpyrrolidin), dessen Brechungsindex 1,341 ist. Den Tieren der vierten Gruppe wurde in destilliertem Wasser zu 90%ige gelöstes Subtosan mit einem Brechungsindex von 1,338 injiziert. Auf Grund der berichteten Versuche kam er zu dem Schluß, daß zum Ersatz des Glaskörpers sich am besten der Liquor eignet.

Von Paufique und Moreau (1953) wurde wiederum homologer Glaskörper, allerdings nach vorangehender Lyophilisierung versucht. Das Verfahren wurde nach erfolgreichen Tierversuchen auch am Menschen mit gutem Erfolg verwendet.

72 Fälle von Ablatio retinae wurden von Shafer (1957) mitgeteilt. Alle Patienten wurden zuvor 1—5mal mit Diathermie operiert. Er hat die Glaskörper aus enucleierten menschlichen Augen transplantiert; in 29 Fällen hat er ein Anlegen der Retina erzielt (40%). Die Operation wurde mit Diathermie kombiniert.

Das Literaturstudium hat uns in der Auffassung bestärkt, daß die Glaskörpertransplantation ein daweilen ungelöstes Problem ist. Aus den verschiedenen, zahlenmäßig ohnehin nicht reichlichen Versuchen kann keine einheitliche Konklusion gezogen werden. Hierzu reicht die Zahl der Fälle gar nicht aus. Die meisten einschlägigen Operationen wurden auf der Elschnigschen Klinik durchgeführt (61). doch wurden diese vielfach in Fällen vorgenommen, in denen nach unserem heutigen Wissen ein derartiger Eingriff nicht indiziert ist.

Die am meisten physiologische Lösung ist zweifelsfrei das Verfahren von Paufique und Moreau, die einen lyophilisierten homologen Glaskörper transplantieren. Dieses Verfahren würde zugleich eine Lösung der Aufbewahrung und des Transportes bedeuten, da der lyophilisierte Glaskörper bei Zimmertemperatur praktisch beliebig lange aufbewahrt bleiben kann. Durch diese Überlegungen sahen wir uns veranlaßt, ähnliche Versuche wie Paufique und Moreau durchzuführen.

Vier getöteten Kaninchen wurden die Augen enucleiert. Die Glaskörper wurden in zu diesem Zweck hergestellte Lyophilisierungsröhrchen gegeben. Zunächst wurde jeder Glaskörper in ein fingerhutartiges Gefäß von 3 ml Fassungsraum aus Glas

gelegt. Auf beiden Seiten dieses Glasgefäßes war je ein Loch, durch welches ein Faden geführt wurde, mit dessen Hilfe der Glaskörper in das Lyophilisierungsröhrchen geleitet werden konnte. Die Einengung am letzterwähnten Röhrchen sichert, daß der Glaskörper den richtigen, ihm zugedachten Platz einnimmt. Natürlich wurden das Glasgefäß und die Röhrchen zuvor sterilisiert. Die vertikal gestellten Röhrchen wurden mit Kohlensäureschnee abgekühlt und mit der adsorptiven Lyophilisationsmethode nach Szilagyi und Bornemisza lyophilisiert. Infolge des hohen Wassergehaltes des Glaskörpers nimmt die Lyophilisierung mehr als 24 Std in Anspruch. Nach Zuschmelzen wurden die Röhrchen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die blaue Farbe des Blaugels hat auch nach 72 Tage währender Lagerung gezeigt, daß das Präparat ganz trocken ist (auf Feuchtigkeit hätte sich die Farbe in Rosa umgeschlagen) (Abb. 1).

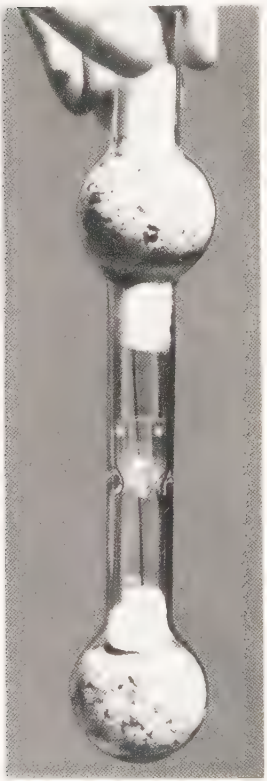


Abb. 1. Lyophilisierungsröhrchen für den Glaskörper

Der lyophilisierte Glaskörper ist ein weißes Pulver, welches sich bei Luftzutritt in wenigen Minuten leicht braun verfärbt und in einen klebrigen, fadenziehenden Stoff verwandelt. Mit physiologischer Kochsalzlösung bei 37° rehydriert wird er ebenso durchsichtig wie der frische Glaskörper. Auch bei der mikroskopischen Untersuchung ist zwischen den beiden kein Unterschied festzustellen.

Die Operation wurde auf folgende Art durchgeführt: Im oberen äußeren Quadranten wird nach Abpräparieren der Bindehaut in der Sklera ein 3—4 mm langer limbus-paralleler Schnitt geführt. Zwei Nähte werden vorgelegt, dann die Chorioidea und Retina mit dem Graefe-Messer durchgeschnitten. Der Glaskörper wird mit einer dicken, zur Blutentnahme gebräuchlichen Kanüle abgesaugt. Wir waren bestrebt, möglichst viel abzusaugen, da wir aus den Untersuchungen von Birsch-Hirschfeld wußten, daß der Verlust von 0,3 ml Glaskörper vom Kaninchenauge anstandslos vertragen wird, wogegen nach Abnahme von 0,5 ml Blutungen Retinarisse und Netzhautabhebungen entstehen können. In allen 8 Fällen haben wir 1,4—1,8 ml Glaskörper abgesaugt und anschließend mit Hilfe einer gleich dicken Kanüle den lyophilisierten Glaskörper eingeblasen. Die Einbringung des Pulvers ist ziemlich umständlich. In 4 Fällen haben wir daher den Glaskörper zuvor mit 0,2 –0,3 ml physiologischer Salzlösung partiell rehydriert und in diesem Zustand in den Bulbus injiziert. Die zuvor gelegten Sklera-Nähte wurden nun geknüpft, die Bindehaut zurückgenäht und die Lider mit einer Naht verschlossen. Jedes Tier erhielt 100000 E Penicillin.

In 2 Fällen trat während des Absaugens eine Blutung auf; die Transplantation wurde dennoch vollendet. Nach 24 Std wurde die Lidnaht entfernt; der Augendruck und der Zustand des Glaskörpers wurden am Anfang täglich kontrolliert. Nach 24 Std war kein Unterschied in der Tension zwischen dem operierten und dem kontralateralen Auge. Bis auf 2 Fälle blieb der Druck in beiden Augen gleich; in diesen trat späterhin eine Ablatio retinae ein. Diese 2 Augen wurden

ein wenig hypotonisch. — Abgesehen von einer wenige Tage anhaltenden postoperativen Irritation haben wir keine entzündlichen Erscheinungen beobachtet. Unter den 8 Transplantaten haben wir im Glaskörper 3mal mäßige Trübungen gesehen, wobei zwei die zuvor erwähnten Fälle betreffen; eine leichte wolkige Trübung war auch in anderen Fällen zu sehen. Diese verschwand aber nach 4—5 Tagen spurlos: der Glaskörper wurde vollkommen durchsichtig. In den 3 Augen mit stärkerer Blutung erfolgte diese Klärung erst nach 3 Wochen. Nach 3 Monaten waren — im Augenspiegel — alle transplantierten Glaskörper völlig klar. In einem Auge bestand eine Linsentrübung, in 2 Fällen eine Ablatio retinae. — Zu dieser Zeit wurden die Augen enucleiert und die Glaskörper direkt betrachtet. Auf eine Glasplatte gelegt imponierte jeder Glaskörper als klar, durchsichtig und von normaler Konsistenz.

Auf Grund unserer Versuche können wir also die Ergebnisse von Paufique und Moreau vollauf bestätigen: Der lyophilisierte Glaskörper kann ohne Schwierigkeiten, frei von Komplikationen transplantiert werden. Da dies ein physiologischer Ersatz ist, ist diese Methode dem Gebrauch von Liquor, physiologischer Kochsalzlösung oder Kunststoffen überlegen.

Zusammenfassung

Nach kurzer Übersicht der Literatur über Glaskörperersatz und -transplantation wird über die eigenen Versuche berichtet. Bei 8 Kaninchen wurde an Stelle des abgesaugten Glaskörpers lyophilisierter arteigener Glaskörper transplantiert. Nach 24 Std ist die Tension am operierten Auge gleich wie am Kontrollauge. Alle 8 Glaskörper sind durchsichtig geworden. In 2 Fällen trat eine Netzhautablösung ein.

Literatur

Arlt, F.: Zit. nach Scuderi. — Arruga, H.: Zit. nach Scuderi. — Birsch-Hirschfeld, A.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **70**, 486 (1909). — Braun, G.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **110**, 59 (1922). — Cutler, N.: Arch. Ophthal. (Chicago) **35**, 615 (1946). — Deutschmann, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. **4**, 364 (1906). — Elschnig, A.: Ber. der 37. Verslg der Ophthalm. Ges. in Heidelberg 1911. — Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **80**, (1912). — Fieandt, O.: Ophthalmologica (Basel) **115**, 257 (1948). — Ford, V.: Zit. nach Scuderi. Fritz, M. H.: Amer. J. Ophthal. **30**, 979 (1947). — Gartner, S., and B. Priestley: Arch. Ophthal. (Chicago) **38**, 486 (1947). — Gradenigo, G.: Zit. nach Miklós. Hegener, C. A.: Ber. dtsch. ophthal. Ges. **47**, 391 (1929). — Hirota, T.: Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **50**, (1912). — Komoto, J.: Klin. Mbl. Augenheilk. **50**, 265 (1912). Löwenstein, A., u. B. Samuels: Albrecht v. Graefes Arch. (Ophthal.) **80**, 500 (1912). — Miklós, A.: Szemészet **89**, 83 (1952). — Paufique, L., et P. G. Moreau: Ann. Oculist. (Paris) **186**, 873 (1953). — Scuderi, G.: Ann. Ottal. **80**, 213 (1954). Shafer, D. M.: Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. **1957**, 194. — Szilágyi, I., és Gy. Bornemissza: Zbl. Chir. **80**, 1129 (1955). — Szilágyi, I., és T. Valyi-Nagy: Kisérl. Orvostud. **6**, 179 (1954). — Wernicke, O:. Zit. nach Scuderi.

Dr. B. Alberth, Ophthalmolog. Univ.-Klinik. Debrecen (Ungarn)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 600—608 (1958)

Aus der Universitäts-Augenklinik München (Direktor: Prof. Dr. ROHRSCHNEIDER)

Zur Pathophysiologie der Blutkammerwasserschranke für Eiweißkörper*

Von

H. REMKY

Mit 8 Textabbildungen

Die Probleme der Eiweißschranke zwischen Blutbahn und Vorderkammer sowie der intraokularen Produktion bzw. Speicherung gewisser Eiweißkörper sind ungelöst. Bisher mitgeteilte Ergebnisse elektrophoretischer Untersuchungen des Kammerwassers gesunder Augen

Tabelle 1. *Albumin-Globulinverhältnis und Globulinverteilung im normalen Kammerwasser*

	Albumin/Globulin	Globulin		
		α	β	γ
1 Sammelpunktat 11 KW (ESSER u. Mitarb.) . .	1/0,54	1	1,56	0,34
1 Einzelpunktat (D'ERMO)	1/0,67	1	0,55	0,75
5 Sammelpunktate 2 3 KW (WUNDERLY u. Mitarb.).	1/0,60	1	1,13	1,89

stimmen so wenig überein, daß noch keine Grenzen einer „normalen" Zusammensetzung der Kammerwasserproteine erkennbar sind. Elektrophoretische Vergleiche zwischen Serum und Kammerwasser Uveitiskranker lieferten ebenfalls uneinheitliche Resultate.

Tabelle 2. *Verteilung KW/S der Eiweißfraktionen bei Uveitis*

	Albumin	Globulin		
		α	β	γ
CAGIANUT, 10 Fälle .	0,81	1,53	1,48	1,10
WITMER, 26 Fälle . .	1,20	0,74	0,76	0,82

Die aufgezeigten Diskrepanzen dürften zum Teil auf Unterschieden der Untersuchungstechnik beruhen; die Verwertbarkeit vieler Befunde scheint aber auch durch deren kleine Zahl beeinträchtigt worden zu sein.

Im folgenden wird daher über *verbesserte Methoden zur Bestimmung und Fraktionierung von Kammerwasserproteinen* und über *Befunde vergleichender Eiweißuntersuchungen in Kammerwasser und Serum von*

* Untersuchungen mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

60 Uveitiskranken berichtet. Die Auswertung der Ergebnisse führt zur Erkenntnis von Eigenarten der Eiweißverteilung zwischen Serum und Kammerwasser sowie innerhalb der Vorderkammer, sodaß eine neue Stellungnahme zu den eingangs umrissenen Fragen möglich wird.

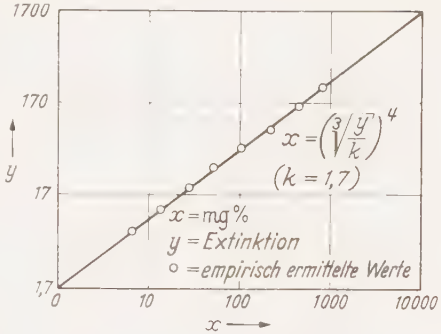


Abb. 1. (k = Farbstoffkonstante)

I. Methodik

1. Zur Eiweißbestimmung hat sich die in diesem Archiv [**156**, 85 (1954)] beschriebene Mikromethode (Remky) bewährt: Amidoschwarzfärbung der Proteine von 15 mm³ Kammerwasser auf festgelegter Fläche einer Glasplatte; objektive Extinktionsmessung mittels Photozelle. Neue Untersuchungen ermöglichten die exakte Formulierung der Beziehung zwischen Extinktionswert und Proteinkonzentration innerhalb eines Bereiches zwischen 5,0 und 1000 mg-% (= 0,75 bis 150 γ):

Seren und Kammerwasserproben, deren Pandy-Reaktion auf einen Proteingehalt von mehr als 1000 mg-% schließen läßt, werden in Verdünnungen untersucht (Serum 1:10, Kammerwasser 1:4). Die Fehlerbreite konnte für Einzelbestimmungen auf $\pm 5\%$, für Mehrfachbestimmungen auf $\pm 3\%$ reduziert werden.

2. Zur elektrophoretischen Fraktionierung erwiesen sich Apparatur und Durchführungsvorschriften von Grassmann und Hannig als geeignet. Auf Einengung des Kammerwassers durch Ultrafiltration wurde verzichtet, denn Versuche zeigten, daß Denaturierung

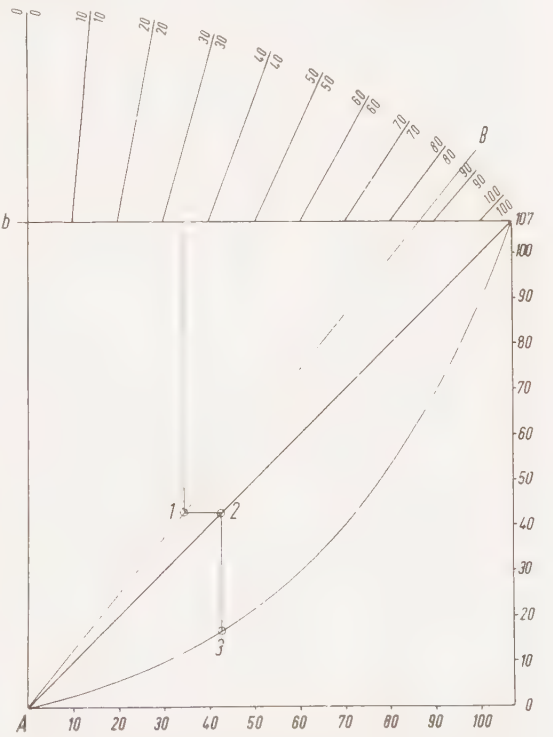


Abb. 2. Extinktionsnomogramm: Extinktionswerte des trockenen Pherogramms — Diagonale, Extinktionswerte des transparenten Pherogramms · Kurve. Mit dem um A drehbaren Zeiger A—B wird auf der Horizontalen b der höchste Extinktionswert des trockenen Pherogramms eingestellt. Von allen übrigen Extinktionswerten aus wird das Lot zum Zeiger gefällt (Punkt 1); von hier aus wird eine Horizontale gelegt, deren Schnittpunkt mit der Diagonalen (Punkt 2) Ausgangspunkt eines Lotes ist, welches im Schnittpunkt mit der Kurve (Punkt 3) denjenigen Extinktionswert angibt, welcher im Transparenzverfahren (relativ) ermittelt worden wäre

von Eiweißkörpern und damit Verfälschung des Befundes unvermeidlich ist. Durch mehrfaches Auftragen des durch Verdunstung (Zimmertemperatur) auf die Hälfte des Ausgangsvolumens eingeengten Kammerwassers können derartige Fehler vermieden werden. Das optimal entfärbte Papier Pherogramm wird trocken — d. h. ohne Vorbehandlung mit Transparenzöl — ausgewertet (Remky). Hierdurch werden hohe Extinktionswerte verkleinert, niedrige erhöht. Die resultierende Kurvenverzerrung ist auf der Basis gesetzmäßiger Extinktionsbeziehungen zwischen transparenten und nicht transparenten Pherogrammen mit Hilfe eines Nomogramms korrigierbar.

Dieses bereits an anderer Stelle ausführlich beschriebene Verfahren ermöglicht auch dann noch eine photometrische Auswertung, wenn die übliche Transparentmethode keine Extinktionswerte mehr liefert. Dem Bereich von 0—2,5 Skalenteilstrichen des Auswertgerätes entsprechen nämlich 20 Extinktionswerte, so daß in vergrößertem Maßstab auch kleinste Fraktionen graphisch dargestellt und planimetrisch erfaßt werden können. Ein weiterer Vorzug besteht darin, daß im Zuge der Extinktionskorrektur alle Pherogramme auf die gleiche Gipfelhöhe gebracht werden; sie sind dadurch gut vergleichbar (vgl. Abb. 8). Die Basislinie jedes Pherogramms wird entsprechend der Eiweiß-„Schleppe" an der Auftragstelle geneigt (vgl. Abb. 8); Symmetrie der Binomialkurven der Einzelfraktionen wird dadurch erzielt, daß für jede von ihnen im Schnittpunkt zwischen Gipfellot und geneigter Basislinie des Gesamtpherogramms eine eigene horizontale Basis festgelegt wird.

II. Befundübersicht

Tabelle 3

Uveitistyp	Kammerwasser								Serum					
	Zellen	Protein mg-%	rel.-%						rel.-%					
			PA	A	α	α_2	β	γ	PA	A	α_1	α_2	β	γ
Rez. Iritis	5	19		56,9	1,2	3,4	16,5	22,0		74,5	1,2	1,7	4,1	8.
Rez. Iritis	1	20		39,4	4,8	6,1	29,1	20,5		48,6	1,7	6,2	18,5	24.
Periphlebitis	0	24		89,8	8,8	1,5	2,1	2,7		67,3	2,0	4,7	12,1	13.
Rez. Iritis	8	33		76,2	2,9	2,0	5,2	13,2		68,9	2,3	7,4	8,1	13.
Chron. Iritis	66	35		76,9	1,6	3,2	7,1	11,1		70,7	3,7	5,2	7,0	14.
Ker. parench.	0	60	2,0	63,9	3,6	5,6	16,4	8,5		66,6	2,1	9,8	10,4	11
Chron. Iritis	1	60		81,9	1,1	2,3	7,7	6,9		56,4	1,2	6,0	13,8	22
Chron. Iritis	12	95	4,0	66,8	4,5	7,3	10,7	6,7		63,5	2,7	5,4	8,3	20
Chron. Cyclitis	24	100	4,0	74,7	1,2	3,1	7,5	9,5		61,9	0,9	12,9	13,2	11
Chron. Iritis	21	118	1,5	78,5	2,3	1,9	4,2	11,5		66,9	1,2	7,4	9,5	14
Periphlebitis	3	145		58,9	2,1	5,2	13,3	20,4		70,8	2,6	5,5	9,0	12
Akute Iritis	35	152	2,7	74,7	4,4	4,9	5,5	7,8		63,5	2,6	5,6	13,9	14
Chron. Iritis	334	173	3,3	68,2	3,6	4,5	11,3	9,2		60,9	2,7	10,3	13,3	12
Ulcus serp.	Hyp.	190	0,7	85,5	0,8	0,8	1,1	11,1	1,8	65,4	1,5	7,2	13,9	10
Rez. Iritis	282	248		67,2	4,1	7,0	10,8	10,8		51,3	1,9	13,1	14,2	19
Rez. Iritis	66	250		89,8	1,6	1,9	2,3	4,3		65,4	3,0	10,0	11,3	10
Knötcheniritis	21	264		80,5	1,3	2,7	7,4	8,0		74,8	1,0	3,4	9,0	11
Chron. Iritis	3	276		79,2	5,4	7,5	2,9	5,0		56,0	3,9	7,9	12,7	19
Postop. Inf.	Hyp.	280		59,2	2,9	6,8	13,6	17,4		58,5	1,7	11,4	9,3	19
Chron. Cyclitis	71	313		76,4	2,6	3,6	11,7	5,6		63,2	1,5	8,2	11,5	15
Ulcus serp.	Hyp.	346		68,9	3,1	6,1	9,9	10,9		78,1	1,6	2,3	5,5	12
Chron. Iritis	166	350		64,2	3,3	7,7	9,7	15,1	0,6	53,0	4,3	8,2	13,0	20
Akute Iritis	230	430		60,9	3,7	10,3	16,9	18,1		52,9	2,1	6,0	15,0	14
Chron. Iritis	350	498		64,5	2,9	2,3	8,1	22,3		81,2	1,0	3,1	6,0	8
Ulcus serp.	Hyp.	500		76,0	4,6	5,0	6,7	7,6		69,5	2,3	7,1	10,5	10
Ulcus serp.	Hyp.	500		72,0	3,1	2,3	11,3	11,2		67,7	1,9	6,4	9,4	14

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Uveïtistyp	Kammerwasser								Serum					
	Zellen	Protein mg.-%	rel.-%						rel.-%					
			PA	A	α_1	α_2	β	γ	PA	A	α_1	α_2	β	γ
...z. Iritis .	145	508		76,9	4,5	5,2	9,7	3,6		72,8	2,9	5,0	8,9	10,3
...kute Iritis .	186	545	5,6	67,8	1,7	5,3	6,3	13,3		59,6	2,7	9,7	15,8	12,2
...stop. Inf. .	0	550		71,3	3,4	6,7	10,1	8,4		68,4	3,2	7,4	11,3	10,6
...leus serp. .	Hyp.	585		68,3	6,1	5,4	9,6	10,5		61,8	2,0	6,6	16,4	13,1
...kute Iritis .	134	590		66,4	2,9	8,5	12,7	9,5		67,5	1,2	10,5	12,1	8,7
...ron. Iritis .	891	590		64,4	6,4	6,2	9,2	13,8		56,6	2,0	8,7	16,1	16,7
...ron. Iritis .	320	623		61,9	5,7	7,1	10,8	14,5		71,1	3,0	7,2	8,9	9,8
...z. Iritis .	66	650		84,2	2,1	2,6	6,2	5,0	1,2	75,7	1,2	7,5	5,1	9,3
...hron. Iritis .	0	664	8,5	58,9	6,4	6,6	9,5	10,2		64,5	4,4	7,4	10,9	12,7
...leus serp. .	Hyp.	664		80,9	2,4	2,4	5,7	8,6	1,1	74,2	2,5	6,1	7,7	8,4
...z. Iritis .	75	725	1,7	82,3	2,6	3,4	5,4	4,5		59,2	3,7	15,6	13,3	8,2
...ron. Iritis .	0	750		70,4	3,6	3,6	8,1	14,2		60,6	3,0	6,5	9,3	20,5
...hron. Iritis .	16	808		58,6	3,4	7,2	10,9	19,9		68,7	2,7	3,0	10,5	15,1
...leus serp. .	Hyp.	865		65,4	1,1	2,2	22,7	8,6		66,3	1,3	3,6	17,7	9,8
...ron. Iritis .	8	865		70,3	5,0	3,5	10,9	10,2	1,2	39,9	2,4	13,1	17,6	26,9
...kute Iritis .	Hyp.	990		68,6	3,6	4,3	9,6	13,9		56,9	3,1	10,1	10,4	19,4
...er.-Iritis . .	52	1004		79,2	2,9	1,3	9,5	7,9		68,4	3,0	3,8	9,4	15,3
...leus serp. .	Hyp.	1010	2,4	63,2	2,2	7,1	10,9	14,1		66,9	2,7	4,1	10,3	16,0
...hron. Iritis .	13	1060		77,8	3,6	5,1	10,5	3,0		62,8	1,8	8,2	12,5	14,7
...hron. Iritis .	134	1085		82,4	3,5	3,2	4,8	6,0		63,9	5,0	9,5	12,0	9,5
...kute Iritis .	238	1100		73,1	2,5	6,1	6,1	12,2		66,9	2,4	5,9	10,2	14,5
...er.-Iritis . .	151	1100	2,0	70,1	2,4	5,2	9,0	11,5		64,7	2,0	5,7	12,9	15,6
...nötcheniritis	15	1160	2,3	62,3	4,8	3,0	4,2	22,3		58,8	4,9	7,4	10,9	17,9
...kute Iritis .	76	1200		72,4	3,1	9,7	8,2	6,5		76,6	1,5	5,9	5,9	10,1
...auma perf.	Hyp.	1400		71,3	3,2	3,0	8,2	14,2		54,0	3,2	8,0	12,0	22,7
...kute Iritis .	104	1400		59,8	5,3	6,2	11,8	16,8		61,2	2,7	11,7	9,1	16,2
...muveitis .	0	1584		80,7	1,5	2,2	5,1	10,5		69,6	1,8	5,7	12,3	10,5
...auma perf.	Hyp.	1760		73,9	6,5	3,5	6,9	9,1		73,3	1,6	4,7	8,1	12,2
...kute Iritis .	117	2000		74,8	2,0	6,9	9,7	6,5		65,3	2,8	8,0	10,4	13,3
...kute Iritis .	5	2000	2,0	80,4	4,7	5,4	4,7	2,7	2,0	71,4	1,8	5,7	11,3	9,8
...z. Iritis .	53	2000	2,5	66,2	2,6	6,4	9,5	13,7		59,5	1,8	7,6	8,6	22,4
...hron. Iritis .	540	2080		71,7	3,4	3,8	9,1	12,0		57,7	2,0	6,3	11,2	19,8
...kute Iritis .	89	2300		68,4	4,5	4,5	11,2	12,3		70,6	3,5	5,9	8,2	11,8
...stop. Inf. .	Hyp.	3000		65,0	3,4	7,7	11,7	12,1		67,1	3,5	8,2	11,5	10,6

III. Befundauswertung nach proteinchemischen Gesichtspunkten

1. Zunächst wurde der Quotient Kammerwasser/Serum der Albumin-rel.%-Werte (entsprechend dem „renalen Faktor R" nach JAHNKE und SCHOLTAN) errechnet, um Anhaltspunkte für die „Schrankengängigkeit" zu gewinnen. Die Höhe dieses Verteilungsquotienten erwies sich als abhängig vom Albuminangebot, d. h. vom Albumin-rel.%-Wert des Serums.

Die graphische Darstellung läßt die Art der Beziehung zwischen Angebot und Verteilung erkennen:

Großes Angebot — niedriger Verteilungsquotient.

Kleines Angebot — hoher Verteilungsquotient.

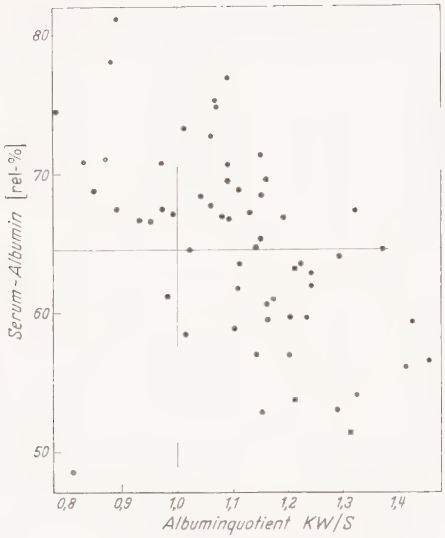


Abb. 3. Serum-Albumin (rel. %) und Albuminquotient KW S

2. Zwischen Angebot und Verteilung des γ-Globulins konnte keine Beziehung auf gedeckt werden: eine graphische Darstellung erübrigt sich, da die Werte in einem Koordinatensystem entsprechend Abb. 3 regellos verstreut liegen.

3. Im Hinblick auf die von manchen Autoren diskutierte Möglichkeit einer Globulinsynthese aus Albumin- „kompensatorische Hypalbuminaemie" (Wuhrmann) wurde weiterhin nach einer Beziehung zwischen Albuminangebot und γ sowie auch β-Globulingehalt des Kammerwassers gesucht; es ergab sich eine Abhängigkeit der rel.%-Differenz beider Globulinfraktionen des Kammerwassers vom Albuminangebot:

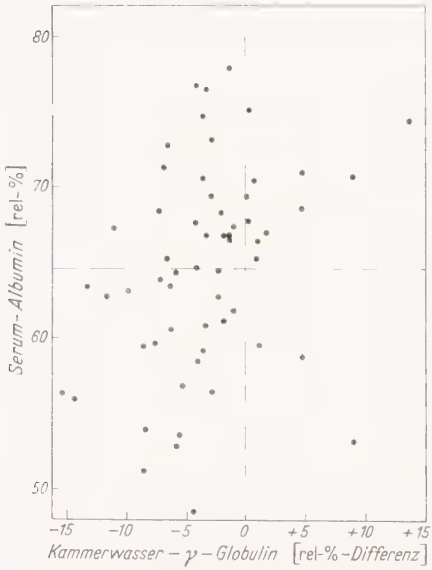


Abb. 4. Serum-Albumin (rel. %) und Kammerwasser-γ-Globulin (rel. %-Differenz)

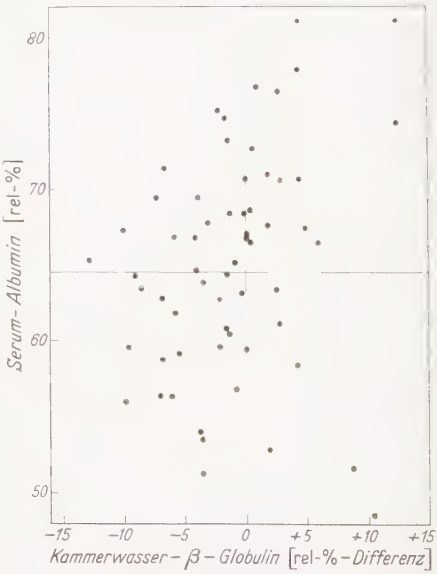


Abb. 5. Serum-Albumin (rel. %) und Kammerwasser-β-Globulin (rel. %-Differenz)

Demnach liegt eine weitgehende Umkehr der für Albumin-Angebot und Albumin-Verteilung aufgezeigten Verhältnisse vor:

Kleines Albuminangebot — großes Globulindefizit des Kammerwassers.

Großes Albuminangebot — kleines Defizit oder Überschuß der Kammerwasserglobuline.

4. Die Ordnung der Kammerwasserbefunde nach Albumin- und γ- sowie β-rel.%-Differenz deckte ebenfalls Abhängigkeitsverhältnisse auf:

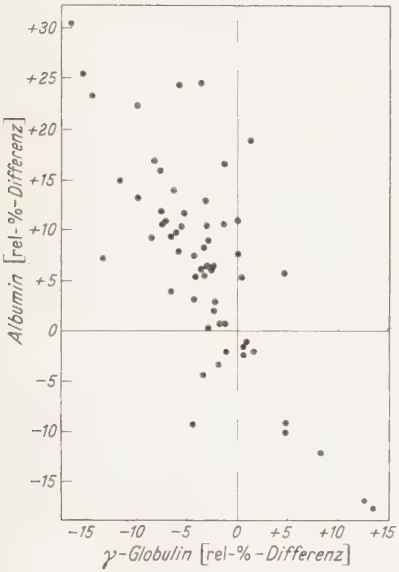


Abb. 6. Albumin (rel. %-Differenz) und β-Globulin (rel. %-Differenz) im Kammerwasser

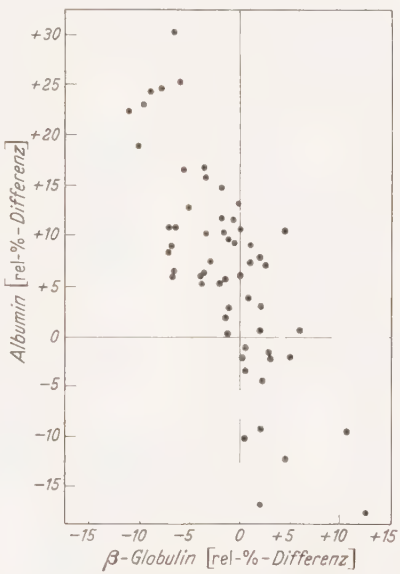


Abb. 7. Albumin (rel. %-Differenz) und β-Globulin (rel. %-Differenz) im Kammerwasser

Es handelt sich um Fraktionsverschiebungen, welche als „kompensatorisch" bezeichnet werden könnten:

Globulinüberschuß — Albumindefizit.

Globulindefizit — Albuminüberschuß.

Trägt man die rel.%-Differenzwerte beider Globulinfraktionen in das gleiche Koordinatensystem ein, so wird aus der Steilheit des Streuungsbandes ersichtlich, daß einem Albuminüberschuß von 17,5 rel.% ein durchschnittliches γ- und β-Globulindefizit von je 7,5 rel.% entspricht.

IV. Befundauswertung nach klinischen Gesichtspunkten

Die Suche nach Beziehungen zwischen Typ und Schwere einer Uveitis, Eiweißgehalt und cytologischem Befund des Kammerwassers einerseits und Verteilung der Proteinfraktionen zwischen Serum und Kammerwasser sowie im Kammerwasser andererseits blieb erfolglos. Als Beleg genügt die Gegenüberstellung der rel.%-Mittelwerte für

Tabelle 4. *Albumin und γ-Globulin (rel.%-Mittelwerte) im Kammerwasser*

	Albumin	γ-Globulin
10 Fälle von leichter Uveitis, KW-Protein bis 150 mg-% .	71,7	11,3
10 Fälle von schwerer Uveitis, KW-Protein über 1400 mg-%	71,7	11,0
10 Fälle von Hypopyon. . . .	70,9	11,4

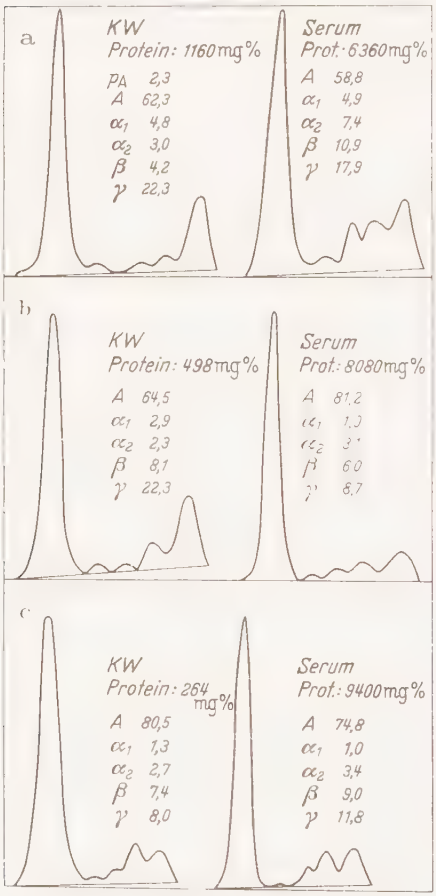


Abb. 8a—c. a Knötcheniritis. Zellen: 15 Lymphocyten/mm³. Serologisch o. B. b Chronisch rezidivierende Iridocyclitis. Zellen: 135 Lympho- und Monocyten/mm³. Serologisch: Toxoplasmose. Antikörperquotient 1,3. c Knötcheniritis. Zellen: 21 Lymphocyten/mm³. Serologisch: Tuberkulose, Antikörperquotient über 100

Kammerwasser - Albumin und γ-Globulin von je 10 Patienten mit klinisch ähnlichen Krankheitsbildern und Verläufen:

Zur Ergänzung dieses Gruppenvergleiches erscheinen 3 Einzelbefunde geeignet.

Bei klinisch verschiedenen Krankheitsbildern wurden nahezu gleiche Kammerwasserpherogramme aufgenommen (1 und 2), bei klinisch sehr ähnlichen Befunden dagegen sehr unterschiedliche (1 und 3).

V. Diskussion

1. Die aufgezeigten Verhältnisse der Proteinverteilung sowohl zwischen Serum und Kammerwasser als auch innerhalb der Vorderkammer können folgendermaßen gedeutet werden:

Albumin stellt zwar die „schrankengängigste" Fraktion dar, folgt jedoch nicht ausschließlich dem Konzentrationsgefälle zur Vorderkammer; die Verteilung Kammerwasser/Serum ist zwar abhängig vom Angebot, verhält sich aber gegensinnig zu diesem.

γ-Globulin, welches im Gegensatz zum Albumin extrahepatisch und wahrscheinlich auch intraocular gebildet wird, ist dagegen angebotsunabhängig verteilt. Seine Verteilung und auch diejenige des β-Globulins — dessen Genese noch unbekannt

ist — steht aber in einer eigenartigen Beziehung zum Albuminangebot: die „Schrankengängigkeit" beider Fraktionen nimmt mit der Höhe des Albumin-Serumspiegels zu!

Innerhalb der Vorderkammer bestehen Verhältnisse, welche ohne Kenntnis der Ergebnisse vergleichender Serum-Kammerwasseruntersuchungen Anlaß zur Vermutung „kompensatorischer" Änderungen des Albuminspiegels werden könnten.

Es ergibt sich also folgendes Bild der Eiweißverteilung zwischen Blutbahn und Vorderkammer:

Die Verteilung Kammerwasser/Serum der Eiweiß-Hauptfraktionen wird durch die Höhe des Albuminangebots bestimmt.

2. Die für Albumin gefundene Beziehung zwischen Angebot und Verteilung entspricht weitgehend der früher durch eigene Untersuchungen (Remky) aufgedeckten Beziehung zwischen Angebot und Verteilung von Cl′.

Tabelle 5. *Angebot und Verteilung von Cl*

Serum (mmol/l)	Kammerwasser / Serum
108,57	1,10
117,04	1,05
125,59	1,02
133,95	1,00
142,41	0,95
153,87	0,89

Im Hinblick auf Molekülgröße und Ladungsstärke des Albumin′ darf die Frage gestellt werden, ob nicht etwa Albumin′ wie Cl′ *aktiv* in die Vorderkammer transportiert werden könnte. Im Falle des Cl′ wurden die Voraussetzungen eines Transportes *durch anomale Osmose* als gegeben betrachtet; sie dürften auch im Falle des Albumin′ erfüllt sein, *sobald die Weite der Schrankenporen seiner Molekülgröße entspricht.* Für die Fraktionsverteilung innerhalb der Vorderkammer kann die große onkotische Aktivität des Albuminmoleküls nicht ohne Bedeutung sein; innerhalb der Vorderkammer würde es sich aber nicht um kompensatorische Änderungen des Albumin-, sondern des Globulinspiegels handeln.

3. Die Hoffnung auf eine diagnostische oder differentialdiagnostische Bedeutung elektrophoretischer Kammerwasseruntersuchungen – auch von Vergleichen zwischen Serum und Kammerwasser — wird durch die in Abb. 3—7 dargestellten Befunde weitgehend zunichte gemacht (vgl. auch Tabelle 4).

Jeder entzündliche Prozeß löst durch Erweiterung der Schrankenporen den gleichen Eiweiß-Verteilungsvorgang aus.

Nur im Falle grober Abweichungen von den aufgezeigten Verteilungsverhältnissen (z. B. Fall 1 und 3 der Abb. 8) kann intraoculare Produktion bestimmter Eiweißkörper, Eiweißabgabe der Kammerwände, Eiweißspeicherung in der Vorderkammer oder eine besondere Form von Schrankenfunktionsstörung vermutet werden. Als klinisch wertvoll können elektrophoretische Befunde vorläufig nur dann gelten,

wenn sie dem quantitativen Vergleich zwischen γ-Normo- und γ-Antikörperglobulin dienen.

Zusammenfassung

Die Auswertung der Serum- und Kammerwasserpherogramme von 60 Uveitiskranken ergab:

Unter Voraussetzung einer Lockerung der Blutkammerwasserschranke reguliert die Höhe des Albumin-Serumspiegels gegensinnig die Albumin-Verteilung Kammerwasser/Serum, gleichsinnig die γ- und β-Globulin-Verteilung.

Albumin′ wird anscheinend wie Cl′ aktiv (etwa durch anomale Osmose) in die Vorderkammer transportiert.

Eine diagnostische und differentialdiagnostische Bedeutung elektrophoretischer Kammerwasseruntersuchungen — soweit diese nicht im Rahmen vergleichender serologischer Untersuchungen vorgenommen werden — erscheint in der Mehrzahl der Fälle zweifelhaft.

Die angewandten eigenen Mikromethoden der quantitativen und qualitativen Proteinanalyse werden beschrieben.

Literatur

Cagianut, B.: Elektrophorese des pathologischen Kammerwassers. Docum. ophthal. (s'-Grav.) **11**, 134 (1957). — D'Ermo, F.: Die Technik der Papier-Mikroelektrophorese zur fraktionierten Bestimmung der Proteine in kleinen Mengen normalen Kammerwassers. Docum. ophthal. ('s-Grav.) **11**, 116 (1957). — Esser, H., F. Heinzler u. H. Pau: Elektrophoretische Trennung der Eiweißfraktionen im menschlichen Kammerwasser. Albrecht v. Graefes Arch· Ophthal. **155**, 11 (1954). — Grassmann, W., u. K. Hannig: Beiträge zur Methodik der papierelektrophoretischen Serumanalyse. Klin. Wschr. **1954**, 838. — Jahnke, K., u. W. Scholtan: Siehe Ch. Wunderly. — Remky, H.: (1) Klinische Methoden zur quantitativen und qualitativen Untersuchung von Kammerwasserproteinen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 85 (1954). — (2) Eine Mikromethode zur Eiweißbestimmung im Kammerwasser. Docum. ophthal. ('s-Grav.) **11**, 113 (1957). — (3) Die photometrische Auswertung nichttransparenter Papier-Elektropherogramme. Klin. Wschr. **1957**, 635. — (4) Die Chlorverteilung Kammerwasser/Serum beim Menschen und ihre Bedeutung für den Wasserhaushalt des Auges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **157**, 506 (1956). — Witmer, R.: (1) Elektrophorese des Kammerwassers. Ophthalmologica (Basel) **123**, 280 (1952). — (2) Erfahrungen mit der Papierelektrophorese des pathologischen Kammerwassers. Docum. ophthal. ('s-Grav.) **11**, 128 (1957) — Wuhrmann, F., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen, Kap. 1/9. Basel 1947. — Wunderly, Ch.: Die Papierelektrophorese. Aarau u. Frankfurt 1954. — Wunderly, Ch., H. Böhringer u. R. Steiger: Siehe Ch. Wunderly.

Prof. Dr. H. Remky, München 15, Mathildenstr. 8, Universitäts-Augenklinik

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 609—635 (1958)

Aus der I. Universitäts-Augenklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Biologische Untersuchungen an überlebendem Hornhautgewebe und ihre Beziehungen zur Keratoplastik

Von

U. R. Nemetz

Mit 17 Textabbildungen

Der Gedanke undurchsichtiges Narbengewebe der Hornhaut durch einen durchsichtigen Hornhautlappen zu ersetzen ist wohl schon zu Beginn des 19. Jahrhunderts im ophthalmologischen Schrifttum verankert, doch wurden entsprechende Versuche von Himly und Reisinger aus den Jahren 1813—1824 von Diffenbach noch 1830 als kühne Phantasie bezeichnet. Erst die Einführung des runden Trepans durch Arthur v. Hippel in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts war für viele Forscher ein Ansporn zu weiteren Versuchen und 1906 berichtete Zirm als erster über eine erfolgreiche Hornhautübertragung beim Menschen. Es handelte sich um einen Kranken, der infolge eines vollständigen Leukoms erblindet war, nach der Operation sein Sehvermögen wiedererlangte und bis zu dem 3 Jahre später erfolgten Tod behielt. In der folgenden Zeit richtete sich die Aufmerksamkeit vorwiegend auf Fragen der Operationstechnik und des Transplantationsmaterials.

Versuche mit Einpflanzung von künstlichem Material (Glas, Bergkristall, Celluloid usw.) wurden nach den schlechten Erfahrungen von Hippel (1877) und Salzer (1937) im allgemeinen verlassen. Als Ursache der Mißerfolge mit *alloplastischem* Material bezeichnete Dimmer (1891) die Druckatrophie im Narbengewebe der Hornhaut rund um das künstliche Implantat, welches als Folge der Schwankungen des Augeninnendruckes häufig herausfiel.

Bei Verwendung von artfremdem Hornhautgewebe *(Heteroplastik)* heilte der Lappen wohl ein, wurde aber in kurzer Zeit trüb (v. Hippel 1878). Histologische Untersuchungen von Thomas (1936) nach experimenteller Hornhautübertragung von Mensch oder Katze auf Kaninchen zeigen als Ursache der Eintrübung, daß das Epithel des Transplantates zugrunde geht und durch das Epithel der Wirtshornhaut ersetzt wird, während sich darunter ein gefäßreiches neugebildetes Gewebe befindet. Hinter dem Transplantat liegt eine Schichte eingewanderter Stromafibrillen, die gegen die Vorderkammer hin durch eine neue Descement-Membran mit Endothelzellen begrenzt wird.

Erwartungsgemäß waren die Operationsergebnisse mit eigener Hornhaut (*Autoplastik*) am günstigsten, jedoch ist die Operationsmöglichkeit im wesentlichen auf die Drehplastik von Kraupa (1914) beschränkt.

Breiteste Anwendung fand hingegen die *Homoplastik:* Die Hornhaut der gleichen Gattung wurde als *lebendes, überlebendes* oder „*getötetes*" Gewebe verwendet.

Das *lebende* Gewebe wird von enucleierten Augen infolge intraocularen Tumors oder absolutem Glaukom gewonnen, während die Hornhaut eines wegen frischer perforierender Verletzung enucleierten Auges die Tendenz zur ödematösen Eintrübung zeigt und daher für die Übertragung nicht geeignet erscheint. Ein Fall von Gliomübertragung durch Transplantation einer Hornhaut, welche von einem wegen Gliom enucleierten Auge gewonnen wurde (Hata), mahnt zur Vorsicht in der Auswahl des Spenderlappens und schränkt dadurch die Möglichkeiten einer Operation weiter ein. Imre berichtet 1942 über gute Erfahrungen mit der Überpflanzung von lebendem Hornhautgewebe Erwachsener, während die kindliche Hornhaut dazu weniger geeignet erscheint.

Der Mangel an lebender Hornhaut für die Transplantation veranlaßte Filatow (1931—1933) klare *überlebende* Leichenhornhaut als Spendermaterial zu verwenden. Seither wird vorwiegend dieses Gewebe zur Operation herangezogen und die damit gemachten günstigen Erfahrungen wurden unter anderem von Friede (1938) und Nizetic (1940) wiederholt bestätigt.

Vereinzelt wurde auch der Versuch unternommen, eine vorher durch Formalin oder Alkohol „*getötete*" Hornhaut zu übertragen. Salzer berichtet 1910 über klare Einheilung einer in Formalin fixierten Pferdehornhaut in eine Kaninchenhornhaut. Loehlein verfügt über 4 Fälle von erfolgreicher Transplantation beim Menschen mit in Formalin fixierter Leichenhornhaut (1937,38) und Scherschewskaya berichtet 1940, daß unter 37 Transplantationen beim Kaninchen 12 Lappen eingewachsen sind, davon 3 klar, 1 halbklar und 8 trüb. Deutman (1940) hingegen vermerkt bei allen seinen experimentellen Untersuchungen am Kaninchen die Eintrübung des Hornhautlappens. Auch die Versuche von Thomas (1939) vorher in Olivenöl bei 100° „getötete" Hornhaut zu übertragen schlugen fehl. Bemerkenswert ist, daß alle Transplantate trüb einheilten, die Reaktion aber minimal war und keine Vascularisation erfolgte. Übertragungsversuche mit tief gekühlter Hornhaut (—159 bis —195° C) führten ebenfalls zur dauernden Eintrübung des übertragenen Hornhautlappens.

Die schlechten Erfahrungen mit „getöteter" Hornhaut, sowie der Mangel an lebendem Hornhautgewebe, führten zur Einbürgerung der von Filatow empfohlenen Anwendung der Leichenhornhaut als Transplantations-Material. Aber auch damit erfolgt nicht selten bei gleich-

bleibender Operationstechnik die postoperative Eintrübung des Hornhautlappens. Diese wurde von Hippel (1877) auf schlechte Ernährungsbedingungen mit nachfolgender Vascularisation zurückgeführt, bzw. auf ein mangelndes Wachstum der Descemetschen Membran und des Endothels, so daß das Kammerwasser in das Stroma des Lappens eindringen und zur Trübung führen kann. Auch Dürr (1879) und Adamiuk (1887) führen die Trübung des Lappens auf schlechte Ernährung durch das umgebende Narbengewebe zurück. Leber (1873) und Wagenmann (1888) hingegen weisen darauf hin, daß jede Hornhaut bei Endothelschädigung trüb wird. Die Schwellung des Hornhautstromas durch Kammerwassereinbruch führt zu Ernährungsstörungen, die dauernde Trübung ist jedoch unabhängig von Gefäßeinsprossung. Nach den Untersuchungen von Ortin (1914, 1916 und 1931) scheint die nervöse Versorgung der Hornhaut für das Klarbleiben des Lappens von Bedeutung zu sein. Babel und Campos (1946) machen die Abhängigkeit des physikalisch-chemischen Gleichgewichtes von der nervösen Versorgung des Gewebes für das Klarbleiben der Hornhaut verantwortlich. Die nervöse Regeneration beginnt jedoch erst einige Wochen nach der Operation und dauert bis zu mehreren Jahren. Nach den Untersuchungen von Stanka (1927) liegt der kritische Zeitpunkt für das Klarbleiben oder Eintrüben des Lappens am Ende der 4. Woche. Doch selbst wenn das Transplantat klar bleibt, lebt es nicht unter normalen biologischen Bedingungen: Die Unterbrechung des Trigeminus führt zu Abschilferung und Schwellung der oberflächlichen Epithelschichten (Tagawa 1928), die postganglionäre Unterbrechung des ersten Trigeminusastes zu einer Verminderung des Gehaltes der Hornhaut an Acetylcholin und Aneurin (v. Brücke, Hellauer und Umrath 1949).

Ascher (1919) wie auch frühere Untersuchungen von Elschnig unterscheiden 3 Arten von Lappentrübungen:

1. Sofortige Trübung durch Kammerwasser-Absorption bei geschädigtem Endothel des Hornhautlappens. Nach Yap-Kie-Tiong ist für das Klarbleiben des Lappens das Endothel des Wirtes von entscheidender Bedeutung!

2. Trübung nach einigen Tagen infolge Gefäßeinsprossung vom Rand des Transplantates ausgehend.

3. Trübung nach einigen Wochen infolge schlechter Lappenernährung. Je mehr Kammerwasser bei der Operation abfließt desto salzarmer und hypotoner wird es und um so früher trübt sich der Lappen durch Schwellung.

Salzer (1900) sieht das Problem des Klarbleibens des Implantates als eine Frage der Regeneration von Hornhautgewebe an. Ein von vascularisiertem Narbengewebe umgebener Hornhautlappen wird durch dieses trübe Gewebe ersetzt und trübt sich ebenfalls. Nur wenn

zumindest einige normale Hornhautzellen im umgebenden Gewebe vorhanden sind, kann das Transplantat klar bleiben. Demnach soll es sich bei dieser Operation nicht um eine echte Transplantation handeln, sondern um einen allmählichen Ersatz des überpflanzten Gewebes durch Gewebsneubildung von der umgebenden Wirtshornhaut (Bonnefon und Lacoste 1913, Loehlein 1940, Babel 1945, Katzin und Kuo 1948). *Nach* Salzer *stellt nur die Autoplastik eine echte Transplantation dar.* Fuchs hingegen (1901) sieht in der Keratoplastik auch mit homoplastischem Material eine echte Transplantation (Magitot 1916, Ascher 1923, Friedberg 1927, Filatow 1935). Gestützt wird diese Annahme vom gleichen Heilungsverlauf nach der Transplantation mit auto- und homoplastischem Material (Castroviejo 1937) und vom gleichen histologischen Geschehen (Maumenée und Kornblueth (1948).

In neuerer Zeit fand eine Annäherung der beiden Standpunkte statt. *Nach Untersuchungen von* Babel (1945), *sowie* Katzin und Kuo (1948) *sollen die zelligen Elemente des Transplantates durch den Wirt ersetzt werden, während die intercelluläre Substanz, sowie die Bowmansche und Descemetsche Membran unverändert bleiben.*

Unter dem Eindruck der Untersuchungen von Ranvier (1881), Jolly (1903) u. a. über das verschieden lange Überleben einzelner Gewebe nach dem Tode des Individuums, untersuchte Magitot (1911) die Bedingungen, unter welchen die Hornhaut längere Zeit am Leben erhalten bleiben kann. Im Serum gleicher Species, das alle 4—5 Tage gewechselt wird, und bei einer konstanten Temperatur von +4 bis +7° C kann die Hornhaut länger als 20 Tage klar erhalten bleiben. Histologisch ist eine geringe Pyknose der Kerne der Stromazellen nachweisbar.

Ein weiteres Kriterium für den Nachweis der Lebensfähigkeit der Hornhaut ist das Verhalten der Atmung: In flüssigem sterilen Paraffin aufbewahrt (Bürki (1947/48) zeigt die Hornhaut auch nach Wochen Glykolyse und Sauerstoffverbrauch. Das gleiche Verhalten zeigt die menschliche Hornhaut bei Konservierung in menschlichem Serum, Ringerlösung, Olivenöl oder Lebertran bis zu 13 Tagen (Nizetic 1940). Temperaturen unter —40° oder Konservierung in Formalin führen zu einer raschen Abnahme der Atmung (Duane 1948). Allerdings beweisen die Untersuchungen von Buschke, daß die Hornhautatmung auch dann noch unverändert sein kann, wenn die Hornhaut nicht mehr als Transplantationsmaterial in Frage kommt. Buschke fand die dazugehörige Indophenol-Oxydase-Reaktion in auf verschiedener Weise isoliertem Hornhautepithel praktisch unverändert. Selbst in isolierten Zellgranula ist die funktionelle Integrität der Atmungsenzyme in verschiedenen Geweben annähernd normal. Somit ist der Nachweis normaler Hornhaut-

atmung ein Beweis für ihr Weiterleben, jedoch kein Kriterium für die Brauchbarkeit der Hornhaut als Übertragungsmaterial!

Ähnlich verhält es sich mit den Untersuchungen der Hornhaut in der Gewebskultur: Nach Bajenova (1936) zeigt die Hornhaut auch nach 10tägiger Konservierung bei $+2^0$ C noch Wachstum von epithelialen Zellen und Fibroblasten, während die Endothelzellen schon geschädigt sind. Ein ähnliches Verhalten zeigt auch die für 3 Std im Trockenexsiccator eingebrachte Hornhaut bei konstantem Gewichtsverlust von 76,3% des Normalgewichtes (Filatow und Bajenova 1937). Transplantationsversuche mit Hornhaut, welche in der Gewebskultur das erwähnte Zellwachstum noch zeigte, ergaben kein befriedigendes Ergebnis. Auch das Verhalten der Hornhaut in der Gewebskultur kann daher nur als Beweis für ihre Lebensfähigkeit, jedoch nicht als Kriterium für die Anwendung zur Keratoplastik angesehen werden.

Der Vollständigkeit halber seien noch Stoffwechseluntersuchungen der russischen Schule an überlebender Hornhaut angeführt: Die Verminderung der Stickstoffmenge bis zum 5. oder 6. Tag deutet auf Umbauvorgänge während der Hornhautkonservierung. Der Rest-N vorerst unverändert, steigt nach dem 6. Tag rasch an, vermutlich als Folge autolytischer Prozesse, die erst nach dem 5. Tag vermehrt in Erscheinung treten. Das Glykogen — an und für sich spärlich in der Hornhaut vorhanden — vermindert sich in den ersten 48 Std rasch und ist nach 10 Tagen nicht mehr nachweisbar. Als Folge davon steigt der Milchsäurespiegel bis zum 6. Tag ständig an, um anschließend auf den Ausgangswert zurückzufallen. Die Lipoide bleiben die ersten 10 Tage unverändert und vermindern sich dann auf die Hälfte, das Cholesterin sinkt allmählich. Der Glutathiongehalt nimmt ab dem 6. Tag ab, die Ascorbinsäure ändert sich nur wenig. Für die Brauchbarkeit der Hornhaut als Übertragungsmaterial sind diese Stoffwechseluntersuchungen wohl von Interesse, doch vermochten auch sie nicht das Problem der klaren Einheilung des Lappens bisher zu lösen.

Von praktischer Bedeutung für die Frage der Hornhautübertragung scheinen die Untersuchungen von Günther über die Metachromasie der menschlichen Hornhaut zu sein. Nach Ehrlich ist die Metachromasie eine Eigenschaft mancher Farbstoffe bestimmte Gewebsstrukturen in einem anderen Farbton als den der Farblösung (Methylenblau, Toluidinblau, Thionin usw.) anzufärben. Die chromotropen Substanzen werden rötlich bis rotviolett gefärbt, das übrige Gewebe färbt sich blau. Nach den Untersuchungen von Meyer (1947) und Clemens (1951) ist anzunehmen, daß die chromotropen Substanzen der Hornhaut zum größten Teil durch Polysaccharide der Hyaluronsäure gebildet werden. Die Hyaluron-Schwefelsäure, die als Kittsubstanz zwischen den Hornhautfibrillen auftritt, scheint für die Durchsichtigkeit, Konsistenz,

Wasserhaushalt und Stoffwechsel der Hornhaut von Bedeutung zu sein. Untersuchungen von Günther an 3 Leichenaugen zeigen, daß die Metachromasie in den ersten 12 Tagen fast normal bleibt, bis zum 24. Tag abnimmt und nach 30 Tagen verschwindet. Die Mastzellen zeigen schon am 1. Tag Zerfallserscheinungen, ihre chromotrope Substanz färbt sich jedoch bis zum 18. Tag an. Mit dem Verschwinden der Metachromasie büßt die Hornhaut auch ihre Elastizität ein. Untersuchungen an 50 aufgeführten Hornhauttransplantationen zeigen, daß der Erfolg der Keratoplastik in erster Linie von der Qualität und Quantität der Kittsubstanz (chromotrope Substanz) des Transplantates, sowie der Wirtshornhaut abhängt. Bei stark reduzierter oder aufgehobener Metachromasie ist mit der Eintrübung des Hornhautlappens zu rechnen.

Abb. 1. Frisches Gewebe, Methylenblau, p_H 6,99

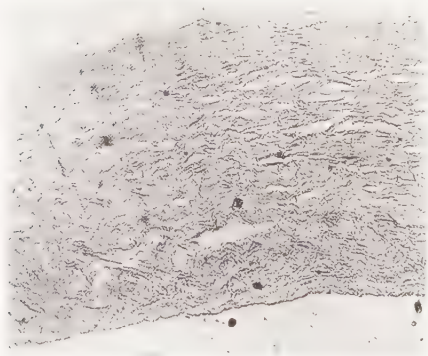


Abb. 2. Konserviertes Gewebe (10 Tage), Methylenblau, p_H 6,99

Eigene Untersuchungen

1. Die isoelektrische Reaktion frischer und konservierter Hornhaut

Ausgehend von den Untersuchungen von Günther sowie bezugnehmend auf die Tatsache, daß das Quellungsvermögen in der Nähe des isoelektrischen Punktes abnimmt, wurde als Beitrag zur Frage des Verhaltens der Hornhaut im überlebenden Zustand die isoelektrische Reaktion des frischen und in Paraffinöl aufbewahrten Gewebes untersucht.

Die Untersuchungen erfolgten an menschlicher Leichenhornhaut in frischem Zustand und nach Aufbewahrung der isolierten Hornhaut in Paraffinöl für 5 und 10 Tage. Die Hornhaut wurde mit dem 8 mm-Trepan bis zu 24 Std nach dem Tode entnommen und die Untersuchungen unter Berücksichtigung der Entnahmezeit in 4 Gruppen durchgeführt: in der 1. Gruppe wurde frisches oder konserviertes Gewebe, welches bis zu 6 Std nach dem Tode entnommen wurde, berücksichtigt, in den weiteren 3 Gruppen solches bis zu 12, 18 bzw. 24 Std. Von den 24 Std in neutralem 10%igen Formol fixierten Präparaten wurden nach Einbettung in Paraffin 5 μ dicke Schnitte angefertigt und nach der Vorschrift von Pischinger mit gepuffertem Methylenblau gefärbt. Der Meßbereich wurde zwischen p_H 2 und 8 gewählt und auf 10 Stufen verteilt.

In den Präparaten von frischem Hornhautgewebe lag in allen 4 Gruppen ohne nennenswerten Unterschied die Abnahme der Färbbarkeit stark auf der sauren Seite, bei einem p_H von 2—4. Auch die 5 Tage in Paraffinöl aufbewahrte Hornhaut zeigt in den Präparaten aller Gruppen noch eine gute Färbbarkeit der Zellen und des Gerüstes bis in den sauren p_H-Bereich, doch im Vergleich zur frischen Hornhaut etwas abgeschwächt (Abb. 1). Nach 10tägiger Konservierung ist eine starke Abnahme der Basophilie im Hornhautgewebe wahrnehmbar und die Färbbarkeit der Zellen und des Gerüstes ist im gesamten p_H-Bereich schon makroskopisch stark herabgesetzt (Abb. 2).

Der Vergleich der Präparate von frischer mit konservierter Hornhaut läßt eine Abnahme der Basophilie ab dem 5. Konservierungstag deutlich erkennen. Dieses Verhalten kann auf eine Verminderung von sauren Gruppen im Laufe der Aufbewahrung der Hornhaut in Paraffinöl hinweisen. In diesem Zusammenhang sei auf die Untersuchungsergebnisse bei histochemischer Färbung mit PAS und Alcianblau auf S. 623 verwiesen.

2. Quellung der frischen und konservierten Hornhaut

Für die Brauchbarkeit der Hornhaut als Spendermaterial scheinen morphologische und physiologische Eigenschaften des Gewebes, bzw. die Unterschiede zwischen frischem und konserviertem Gewebe von Bedeutung zu sein, sowie jene Faktoren, die in der Lage sind, diese Unterschiede zu vermindern. Klinische Versuche mit Spendermaterial unter Wasserentzug (Bürki, Cometta) zeigen, daß der Quellungszustand bzw. die Quellungsfähigkeit der Hornhaut ein wichtiger Hinweis für die Brauchbarkeit der Konservierungsmethode zu sein scheint. Nach Cogan verbleibt die Hornhaut in einem durchsichtigen, nicht gequollenen Zustand, weil das Epithel und Endothel als semipermeable Membranen wirken und von hypertonen Flüssigkeiten (Kammerwasser und Tränenflüssigkeit) umgeben sind. Nach Pau kann die aktive Elektrolyt-Flüssigkeitsverteilung bei Schädigung im Bereiche des Endothels nicht mehr aufrechterhalten werden. Durch den kolloidosmotischen Druck der Hornhaut-Eiweiße wird Flüssigkeit aufgenommen, die Hornhaut quillt und wird inhomogen. Die Versuche von Pau mit Rinderhornhaut zeigen, daß die Quellung an der Peripherie beginnt und sich gegen die Mitte fortsetzt, als Zeichen dafür, daß die Ringerlösung an den Schnittstellen rascher als durch die physiologischen Begrenzungsflächen eindringt. Wenn der Bulbus vorher für 24 Std in feuchter Kammer aufbewahrt bleibt, zeigt die nun entnommene Hornhaut eine verlangsamte Quellung, die auf Veränderungen im Epithel, Endothel oder Parenchym zurückzuführen sein soll. Es sollte jedoch nicht übersehen werden, daß sich die erst 24 Std nach dem Tode entnommene Hornhaut gegenüber frischerem Gewebe schon in einem bestimmten Quellungszustand befindet. Vergleicht man das Anfangsgewicht der Rinderhornhäute in frischem Zustand und nach 24stündiger Bulbus-Aufbewahrung, so liegt bei gleich schweren Linsen (2180—2420 mg) das Gewicht der später entnommenen Hornhaut 20 –40% höher als das des frischen Gewebes. Selbst wenn man berücksichtigt, daß auch die Linse in den 24 Std der Aufbewahrung in feuchter Kammer an Gewicht zunimmt, scheint dennoch die geringere Quellbarkeit der konservierten Hornhaut auf eine bereits zu Beginn der Untersuchung vorhandene Quellung hinzuweisen.

Da die Quellung des Hornhautlappens bei der Keratoplastik von Bedeutung ist und nach eigenen Erfahrungen die isolierte, in sterilem Paraffinöl aufbewahrte Hornhaut klinisch gesehen durch mehrere Wochen klar erhalten werden kann, wurde die Quellung frischer und in Paraffinöl aufbewahrter Hornhaut untersucht.

Die Untersuchungen wurden an menschlicher Leichenhornhaut vorgenommen, welche zu bestimmten Zeitpunkten nach dem Tode mit dem 8 mm-Trepan von der

Leiche entnommen wurde. Ähnlich den früheren Untersuchungen ist die Entnahmezeit durch Einteilung in 4 Gruppen (6, 12, 18 und 24 Std) berücksichtigt. Dieselbe Einteilung wurde auch für die Untersuchungen der in Paraffinöl aufbewahrten Hornhaut angewendet und zwar nach einer Aufbewahrungszeit von 5, 10, 20 und 30 Tagen. Nach diesem jeweiligen Zeitpunkt wurden die Hornhautscheiben durch kurzes Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung von Paraffinöl gereinigt und abgewogen. Die frische nicht konservierte Hornhaut wurde gleich nach der Entnahme und Abspülen in physiologischer Kochsalzlösung ebenfalls abgewogen. Anschließend wurden alle Hornhäute in Ringer-Lösung eingelegt und in Abständen von 2, 5, 8, 11, 21, 24 und 48 Std gewogen. Die Gewichtszunahme wurde in Prozenten errechnet und durch Anlegen von Kurven graphisch dargestellt.

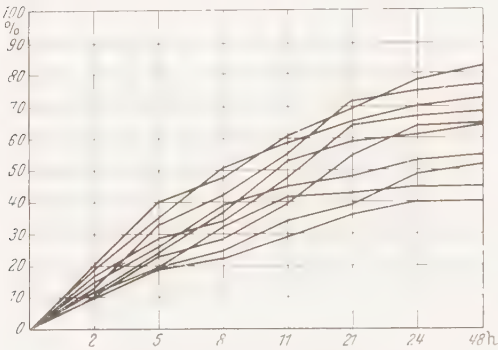


Abb. 3. Quellungsvermögen der frischen menschlichen Leichenhornhaut

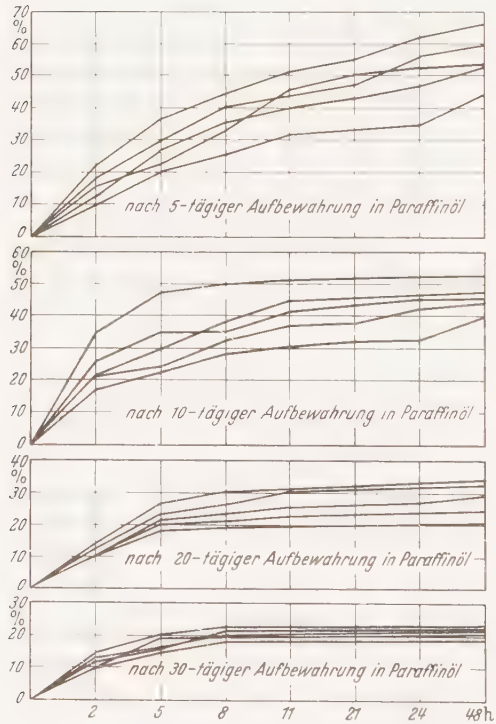


Abb. 4. Quellungsvermögen der konservierten menschlichen Leichenhornhaut

In Abb. 3 ist die Quellungszunahme von 10 frischen Hornhäuten aufgezeichnet. Bei einem Anfangsgewicht von durchschnittlich 50 mg ergibt sich ein ständiges Ansteigen des Gewichtes aller 10 Hornhäute und nach 48 Std beträgt die Gewichtszunahme 40—84%, wobei in den ersten beiden Gruppen (6 und 12 Std) die Quellung stärker in und den letzten beiden Gruppen (18 und 24 Std) geringer war.

Die gleichen Untersuchungen an Hornhäuten, welche 5 Tage in Paraffinöl aufbewahrt wurden, zeigen ebenfalls eine zunehmende Quellung bis zu 48 Std, jedoch in einem geringeren Ausmaß und zwar zwischen 45 und 68%. Zehn Tage nach der

Konservierung in Paraffinöl nimmt die Quellung weiterhin ab und beträgt nach 48 Std nur mehr 40—55%. Im Gegensatz zu den bisherigen Messungen ist in dieser Gruppe die maximale Quellung praktisch nach 8 Std erreicht.

Noch deutlicher wird die Abnahme der Quellungsfähigkeit bei Hornhäuten, welche 20 Tage in Paraffinöl gelagert wurden. In dieser Gruppe erreicht die Quellung nach 48 Std 33% des ursprünglichen Gewichtes und zeigt ebenfalls schon nach 8 Std maximale Gewichtszunahme. Nach 30tägigem Konservieren ist der Höhepunkt der Quellung praktisch in 5 Std erreicht und beträgt nur mehr 18—22% (Abb. 4).

Aus diesem Verhalten der Hornhaut geht hervor, daß unter gleichen Bedingungen ab dem 10. Tag der Aufbewahrung in Paraffinöl die Quellung um so verminderter ist, je länger die Hornhaut konserviert wird und daß der Höhepunkt praktisch schon nach 8stündigem Liegen in Ringerlösung erreicht ist.

3. Quellung der konservierten Hornhaut + Sklera

In den nun folgenden Untersuchungen wurde Hornhaut mit angrenzendem 2 mm breitem Skleralring in Paraffinöl für 10, 20 und 30 Tage konserviert. Die Gewebsstücke wurden von der Leiche mit dem Graefe-Messer und anschließend der Schere entnommen. Messungen in gleichen Abständen wie bei den früheren Versuchen ergaben nach 10tägiger Aufbewahrung der Hornhaut + Sklera nach 48stündigem Liegen in Ringer-Lösung eine maximale Quellung von 10—20%, bei 20 und 30tägiger Konservierung von 10—15%. Die maximale Quellung war in dieser Versuchsreihe nach 2—5 Std erreicht (Abb. 5).

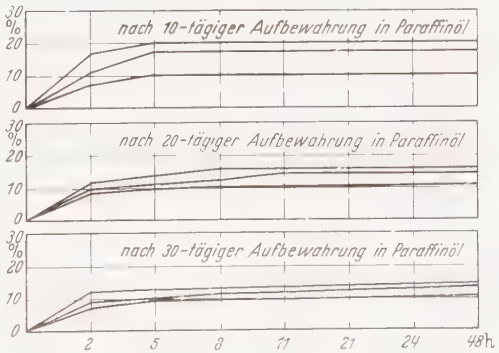


Abb. 5. Quellungsvermögen der konservierten menschlichen Hornhaut + Lederhaut

Bemerkenswert ist, daß schon nach 10tägiger Konservierung die Hornhaut makroskopisch im Limbusbereich eine deutliche Eintrübung zeigte, welche sich nach weiteren 10 Tagen verstärkte und am 30. Tag bis fast zur Mitte der Hornhaut reichte. Da es sich bei der Konservierung um das gleiche wasserfreie Paraffinöl handelte wie bei den vorherigen Versuchen mit isoliertem Hornhautgewebe und die Trübung im Hornhaut- + Sklera-Gewebe vom Limbus ausging, ist anzunehmen, daß die normalerweise maximal gequollene Sklera Flüssigkeit an die Hornhaut abgegeben hat.

4. Quellung der Hornhaut allein nach Konservierung der Hornhaut + Sklera

Nach den Messungen der Hornhaut + Sklera wurde in der folgenden Versuchsreihe die Quellung der Hornhaut allein berücksichtigt.

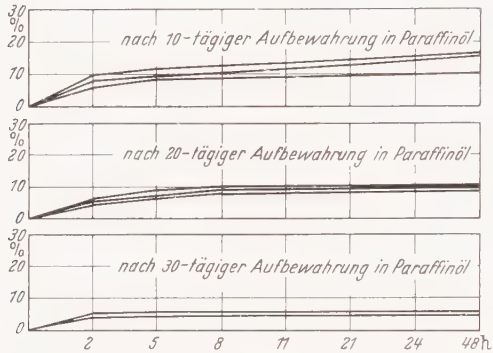


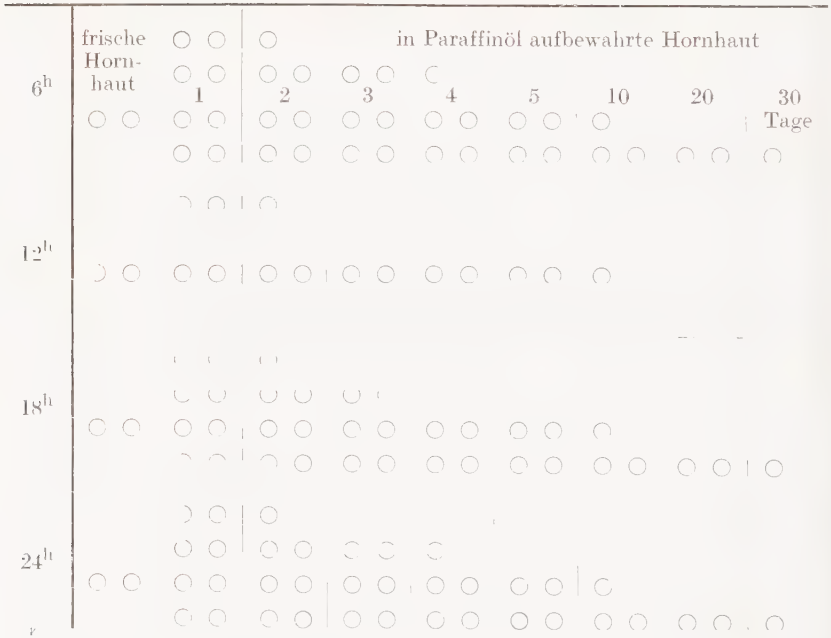
Abb. 6. Quellungsvermögen der menschlichen Leichenhornhaut nach Konservierung der Hornhaut + Lederhaut

Wie oben wurde das Hornhaut- + Sklera-Präparat gewonnen und in Paraffinöl 10, 20 und 30 Tage aufbewahrt. Vor der Messung wurde auf einem Paraffinblock mit entsprechender Eindellung aus dem Präparat die Hornhaut mit dem 8 mm-Trepan ausgestanzt und ihre Quellung in angegebener Weise gemessen.

Gegenüber der ersten Versuchsreihe mit isoliertem Hornhautgewebe lag das Anfangsgewicht der ausgestanzten gleich großen Hornhautscheibe in der vorliegenden Versuchsreihe um 20—40% höher, als Zeichen dafür, daß zu diesem Zeitpunkt die Hornhaut

Tabelle 1

Morphologische und histochemische Untersuchungen menschlicher Leichenhornhaut
Untersuchungs-Anordnung



bei gleichzeitig vorhandener Sklera in Paraffinöl in einem gewissen Quellungszustand war. Es überrascht daher nicht, daß die zusätzliche Quellung dieser Hornhaut sehr gering ist und selbst nach 48 Std nach 10tägiger Konservierung 10 bis 18%, nach 20 Tagen 8—10% und nach 30 Tagen etwa 5—7% beträgt (Abb. 6).

5. Morphologische und histochemische Untersuchungen der frischen und konservierten Hornhaut

Es war zu erwarten, daß im Laufe der Konservierungszeit in Paraffinöl zunehmende morphologische Änderungen der Hornhaut auftreten. Um ein möglichst lückenloses Bild der postmortalen Änderungen frischer wie auch konservierter Hornhaut zu bekommen, wurde wie auch in den bisherigen Untersuchungen die Entnahmezeit von der Leiche bis zu 6 Std in einer Gruppe berücksichtigt, bzw. bis zu 12, 18 und 24 Std in jeweils weiteren Gruppen. Diese Einteilung in 4 Gruppen wurde auch bei der Untersuchung der konservierten Hornhaut beibehalten. Die histologische Untersuchung des konservierten Gewebes erfolgte bis zum 5. Konservierungstag täglich, dann nach 10, 20 und 30 Tagen. Eine Übersicht über die Untersuchungsanordnung gibt die Tabelle 1 (○ = Hornhaut). Nach 24stündiger Fixierung der Hornhäute in neutralem 10%igen Formol wurde die weitere Verarbeitung zu 5 μ dicken Paraffinschnitten in üblicher Weise durchgeführt.

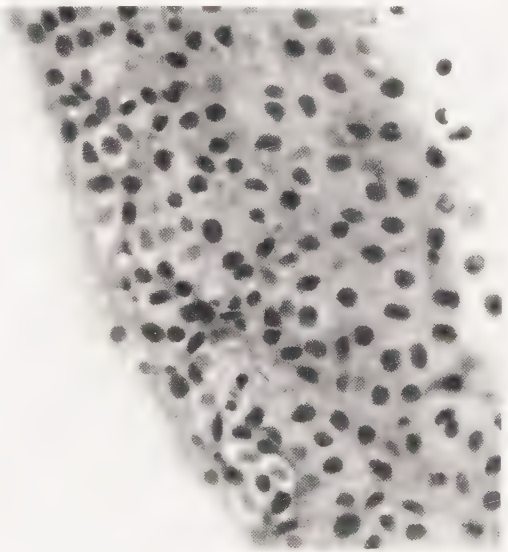


Abb. 7. Frisches Gewebe, Gruppe II (12 Std)

a) Frische Hornhaut. Das *Epithel* ist in der Gruppe 1 (6 Std) überall gut erhalten, die Zellkerne sind in den tieferen Schichten normal homogen gefärbt, während sich in den oberen Schichten eine gröbere basophile chromatische Struktur bemerkbar macht. In der 2. Gruppe (12 Std) treten vereinzelte pathologische Zellformen auf. Die Kernfärbung und Kernstruktur ist kaum verändert, jedoch ist in einzelnen Epithelzellen ein perinuclearer Hof sichtbar, vor allem in den tieferen Schichten (Abb. 7). An der Oberfläche ist eine geringe Auflockerung und Desquamation der Epithelzellen nachweisbar. In der 3. Gruppe (18 Std) sind die oberflächlichen Schichten blaß gefärbt und zeigen eine deutliche Abschuppung, in den tieferen Schichten sind manche Zellen vacuolär

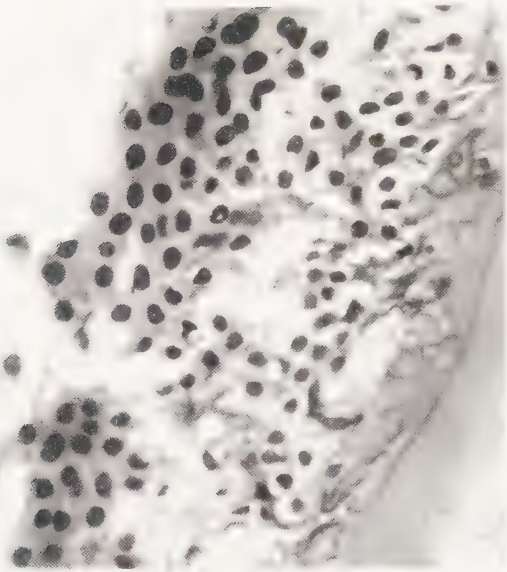


Abb. 8. Frisches Gewebe, Gruppe IV (24 Std)

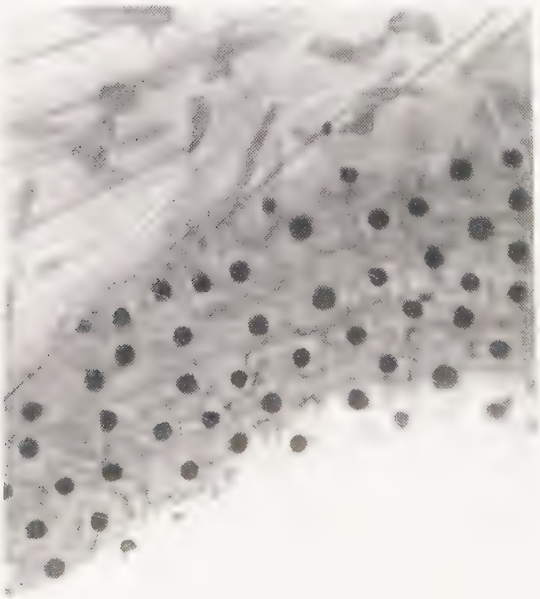


Abb. 9. Frisches Gewebe, Gruppe II (12 Std)

aufgetrieben. Im allgemeinen aber ist die Kern- und Plasmafärbbarkeit gut erhalten. In der letzten Gruppe (24 Std) ist die Desquamation noch deutlicher, in den mittleren und tieferen Schichten sind Macerationserscheinungen sichtbar, die perinuclearen Räume werden deutlicher. In den Basalschichten beginnt als Ausdruck der Autolyse die Plasma-Entmischung (Abb. 8).

Das *Endothel* zeigt in den ersten beiden Gruppen (6 und 12 Std) eine gute homogene Kernfärbung sowie deutliche Zellgrenzen im Flachschnitt (Abb. 9), in der 3. und 4. Gruppe (18 und 24 Std) vereinzelt netzige vacuoläre Veränderungen im Protoplasma. Die teilweise Ablösung des Endothels von der Descemetschen Membran ist wohl artifiziell.

Die Bowmansche und Descemetsche Membran ist in allen 4 Gruppen unverändert, die Descemeti ist stärker anfärbbar als das Bindegewebe.

Das *Stroma* zeigt im Flachschnitt in den ersten 2 Gruppen (6 und 12 Std) gut konservierte Kerne der fixen Hornhaut-Zellen ohne Membranbildung, jedoch sind die Kerne manchmal stärker gefärbt (Abb. 10).

In der 3. Gruppe sind Spaltbildungen bemerkbar und die kollagenen Fasern zeigen stellenweise dichtere Züge. In der 4. Gruppe sind bereits vereinzelte Zellkerne pyknotisch und intensiver gefärbt.

b) Hornhaut nach 1—5tägiger Konservierung. In den ersten 2 Tagen in allen 4 Gruppen unverändert, fehlt das *Epithel* vor allem in der 3. und 4. Gruppe nach dem 3. Tag auf weite Strecken. In den ersten beiden Gruppen ist es teilweise noch erhalten, jedoch selten der Bowmanschen Membran anliegend. Meist ist das Epithel zur Gänze abgehoben, zeigt verstärkte Desquamation, gut sichtbare Zellgrenzen und in den tieferen Schichten stellenweise perinucleare Hofbildungen (Abb. 11).

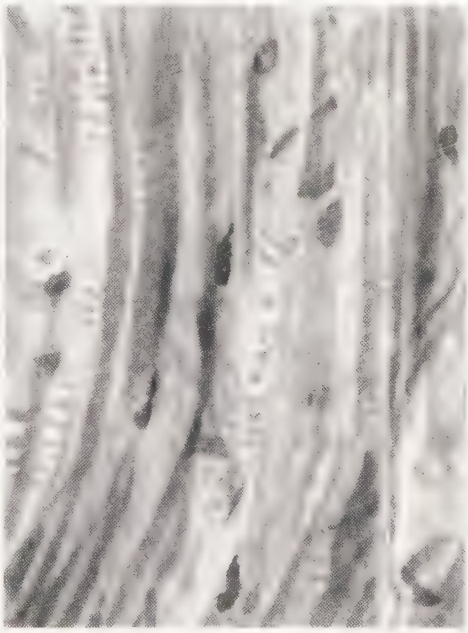


Abb. 10. Frisches Gewebe, Gruppe II (12 Std)

Das *Endothel* ist in allen Gruppen in den ersten 2 Tagen praktisch unverändert, zeigt jedoch dann bis zum 5. Tag eine deutliche Ablösungstendenz (Abb. 12), stärkere Kernfärbung, größtenteils vacuoläre netzförmige Degeneration des Protoplasma und Unregelmäßigkeiten im Zellgefüge. Am 5. Tag fehlt auch das Endothel auf weiten Strecken.

Bowman und *Descemeti* zeigen praktisch keine Veränderungen.

Im *Stroma* sind die Zellkerne gegen den 5. Tag zunehmend pyknotisch verändert. Die lamelläre Zeichnung ist gut erhalten, wenn auch verstärkte Spaltbildung gegen die Vorder- und Hinterfläche auftritt.

c) Hornhaut nach 10tägiger Konservierung. Das *Epithel* fehlt zur Gänze, vom *Endothel* sind nur vereinzelte Zellen mit pyknotischem Kern und vacuolär degeneriertem Protoplasma sichtbar. Im wesentlichen sind *Bowman* und *Descemeti* unverändert, letztere intensiv gefärbt, gefaltet und streckenweise vom Stroma abgehoben (Abb. 13). Das *Stroma* zeigt zahlreiche pyknotische Kerne, die intensiv gefärbt sind, die lamelläre Struktur ist gegenüber früher unverändert.

d) Hornhaut nach 20tägiger Konservierung. In allen Präparaten fehlt das *Epi-* und *Endothel* zur Gänze. Die Bowmansche Membran ist

schärfer abgegrenzt und stellenweise vom Stroma abgehoben (Abb. 14), die Descemetsche Membran zeigt verstärkte Faltenbildung sowie Abhebung vom Stroma und ist noch intensiver gefärbt als bisher. Im *Stroma*

Abb. 11. Konserviertes Gewebe (5 Tage), Gruppe II (12 Std)

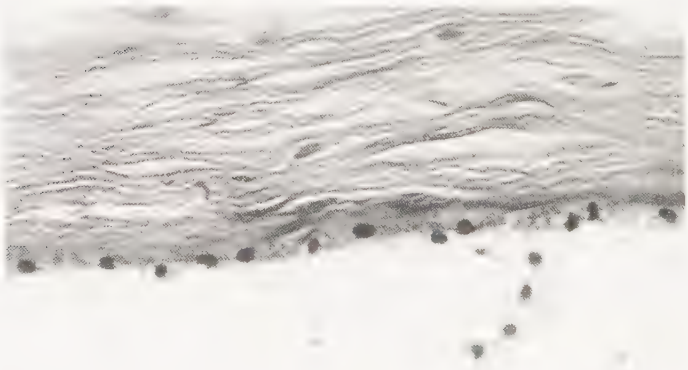


Abb. 12. Konserviertes Gewebe (3 Tage), Gruppe II (12 Std)

zeigen fast alle Kerne Schrumpfungserscheinungen mit intensiver Färbung, die lamelläre Struktur ist gegen die Hinterfläche durch gröbere Spaltbildung stark aufgelockert.

e) Hornhaut nach 30tägiger Konservierung. Im wesentlichen unverändert gegenüber dem vorigen Befund, zeigt das *Stroma* gegen die Hinterfläche eine weitere Zunahme der Spaltbildung und eine leichte Verwaschenheit des lamellären Gefüges (Abb. 15), auch scheint die Faserung zarter zu sein.

f) Histochemische Untersuchungen. Durchgeführt wurden folgende Färbungen: PAS (Perjodsäure-Schiffreaktion), Alcianblau, Bodian, Sudan-Schwarz B und Amido-Schwarz 10 B.

Von diesen scheinen der PAS- sowie der Alcianblau-Färbung Bedeutung zuzukommen: vom 10. Tag der Konserverung nimmt bei beiden die Färbbarkeit des Stroma rasch ab und erinnert an die ebenfalls am 10. Tag wesentlich verminderte Färbbarkeit der Präparate mit Methylenblau. Vor allem in den PAS-Präparaten sind bei längerer Konservierung unregelmäßige landkartenähnliche schwach gefärbte Bezirke im Stroma aller vier Gruppen nachweisbar (Abb. 16).

Abb. 13. Konserviertes Gewebe (10 Tage), Gruppe II (12 Std)

Abb. 14. Konserviertes Gewebe (20 Tage), Gruppe II (12 Std)

g) Zusammenfassung. Die morphologischen Veränderungen der frischen — bis zu 24 Std nach dem Tode entnommenen — Hornhaut sind auf die letzten 2 Gruppen (18 und 24 Std) beschränkt: Im Epi- und Endothel treten als Ausdruck der Autolyse Veränderungen im Zellplasma auf. Am 5. Tag der Konservierung sind nur mehr Teile des veränderten Epi- und Endothel nachweisbar, ab dem 10. Tag fehlen beide Schichten praktisch überall. Die beiden homogenen Schichten (Bowman und Descemeti) bleiben bis zum 30. Konservierungstag unverändert,

wenn sie auch stellenweise vom Stroma abgehoben sind. Im Stroma ist ab dem 5. Konservierungstag eine fortschreitende Pyknose der Zellkerne sowie Spaltenbildung mit Auflockerung der lamellären Struktur vor allem gegen die Hinterfläche nachweisbar. Ab dem 10. Konservierungstag zeigt die PAS- und Alcianblau-Färbung ähnlich dem Methylenblau eine stark verminderte Färbung des Gewebes.

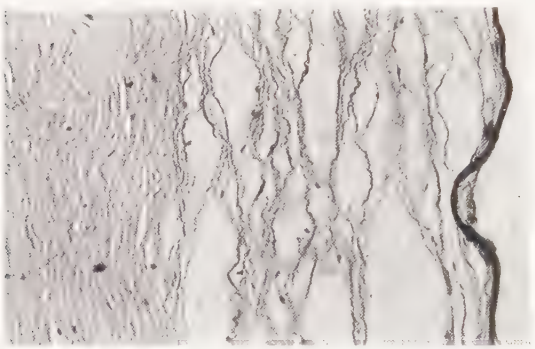


Abb. 15. Konserviertes Gewebe (30 Tage), Gruppe IV (24 Std)

Diskussion. Die Absicht, eine Keratoplastik durchzuführen, scheitert auch heute noch in vielen Ländern an dem Mangel an Spenderaugen.

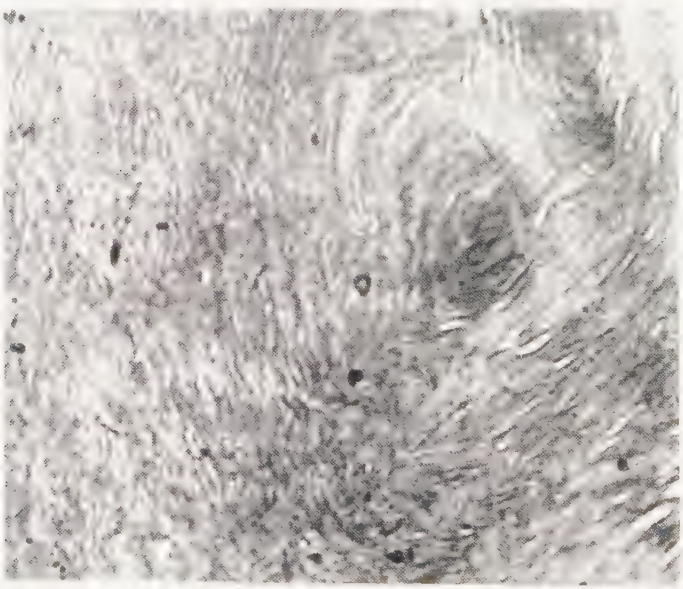


Abb. 16. Konserviertes Gewebe (20 Tage), PAS-Färbung

Die Entfernung des ganzen Bulbus von der Leiche stößt häufig aus religiösen oder anderen Gründen auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Selbst bei genehmigter Enucleation kann es nachträglich zu einem entstellenden Hämatom der Lider kommen, so daß an mancher Pro-

sektur die Enucleation erst nach der Schädeleröffnung gestattet wird. Damit ist ein weiterer Zeitverlust verbunden, der die Brauchbarkeit der Hornhaut für die Operation in Frage stellen kann. Die Hornhautentnahme von der Leiche mit dem Trepan ist ein wesentlich geringerer und kaum entstellender Eingriff und daher ohne Schwierigkeiten praktisch überall durchführbar.

Die bisher gebräuchlichen Konservierungsmethoden sind für den Augapfel als ganzes gedacht. Die isoliert in feuchter Kammer, Citratblut des Spenders, Serum usw. aufbewahrte Hornhaut wird meistens in wenigen Stunden trüb. In Paraffinöl hingegen (Bürki) bleibt die Hornhaut auch unserer Erfahrung nach bei $+2$ bis $+4^0$ C für mehrere Wochen klar und Übertragungsversuche mit mehrere Tage in Paraffinöl konservierter Hornhaut bei Mensch und Tier (Bürki, Cometta) verliefen erfolgreich.

Eine Reihe von Veränderungen der Hornhaut während der Konservierungszeit scheint sich bei der Transplantation sogar günstig auszuwirken. Obwohl durch Eiweißzerfall möglicherweise Histamin oder ähnliche Stoffe frei werden, stellt Marchesani eine Verminderung der allergischen Reaktion bei Transplantationen mit vorher konservierter Hornhaut fest. Anscheinend verändern sich im Laufe der Konservierung die biologischen Eigenschaften der Hornhaut und damit auch ihr Antigen-Charakter. Die Aufhellung des getrübten Parenchym der Wirtshornhaut in manchen Fällen durch das Transplantat deutet auf die Entwicklung von Stoffen mit großer biologischer Wirksamkeit, die nach Filatow aus neu entstandenen Fermenten im Parenchym der Hornhaut bestehen sollen.

Die eigenen Untersuchungen lassen in verschiedener Hinsicht Unterschiede zwischen frischem und in Paraffinöl aufbewahrtem Hornhautgewebe erkennen. So zeigte die Untersuchung der isoelektrischen Reaktion eine starke Abnahme der Basophilie nach 10tägiger Konservierung der Hornhaut in Paraffinöl als Anzeichen dafür, daß während dieser Zeit eine Verminderung von sauren Gruppen stattgefunden hat. Im Einklang damit steht auch die Abnahme der Färbbarkeit des Hornhautstroma bei den histochemischen Untersuchungen mit PAS- und Alcianblau-Färbung.

Auch die Quellungsversuche deuten auf stattgefundene Änderungen im Hornhautstroma während der Konservierungszeit. Während das frische Hornhautgewebe im Laufe von 48 Std in Ringer-Lösung eine allmähliche Gewichtszunahme zwischen 40 und 84% zeigt, sinkt die Quellungsfähigkeit gleich großer und zu gleicher Zeit entnommener, aber in Paraffin aufbewahrter Hornhautlappen wesentlich. Nach 5tägiger Konservierung beträgt die Gewichtszunahme im gleichen Zeitraum von 48 Std noch 45—68%, um bei 10 Tage konservierter

Hornhaut auf 40—55% zu sinken. Bei noch länger konservierter Hornhaut sinkt das Quellungsvermögen weiterhin, um nach 30tägiger Aufbewahrung der Hornhaut in Paraffinöl nur mehr 18—22% zu betragen.

Abgesehen vom verminderten Quellungsvermögen, ist es bei den mehr als 10 Tage in Paraffinöl aufbewahrten Hornhäuten auffallend, daß die maximale Gewichtszunahme praktisch schon nach 8stündigem Liegen in Ringer-Lösung erreicht wird (bei 30tägiger Konservierung der Hornhaut schon nach 5stündigem Liegen in Ringer-Lösung), während die Gewichtszunahme beim frischen Gewebe oder bis zu 5 Tage in Paraffinöl aufbewahrter Hornhaut allmählich erfolgt und bis zu 48 Std ständig ansteigt.

Für dieses Verhalten der konservierten Hornhaut können postmortale Veränderungen im Stroma verantwortlich sein, doch ebensogut kann auch das Paraffinöl als Konservierungsflüssigkeit einen gewissen Einfluß darauf nehmen. Zwar wurde in allen Versuchen ein Paraffinöl verwendet, das dem DAB 6 entsprach und für den klinischen Gebrauch als einwandfrei zu bezeichnen ist (ölige Flüssigkeit, geruch- und geschmacklos, klar, farblos und ohne Fluorescenz), doch ist es aus physikalisch-chemischen Untersuchungen her bekannt, daß gewisse Verunreinigungen praktisch immer vorhanden sind.

Es ist denkbar, daß nach der Entnahme der Hornhaut aus dem Paraffinöl selbst nach Spülung noch eine zarte Schichte der Konservierungsflüssigkeit die Hornhaut umgibt und dadurch allein schon die Quellungsfähigkeit beeinträchtigt. Nach längerer Aufbewahrung der Hornhaut kann das Paraffinöl unter Umständen das Hornhautgewebe durchdringen und auf diese Weise ebenfalls auf die Quellungsfähigkeit der Hornhaut Einfluß nehmen. Übertragungsversuche von mehreren Tagen in Paraffinöl aufbewahrter Hornhaut beweisen aber, daß vom praktischen Standpunkt diese sicherlich geringe Paraffinbeimengung im Hornhautgewebe nicht von Bedeutung ist. Hingegen ist die geringe Quellungsfähigkeit der Hornhaut nach längerer Konservierung ein Umstand, der sich bei der Keratoplastik eher günstig auswirken kann.

Das Verhalten des Hornhaut-Sklera-Gewebes in Paraffinöl läßt diese Kombination für die Verwendung zur Keratoplastik von vornherein als unbrauchbar erscheinen, da noch während der Aufbewahrungszeit die Hornhaut der Sklera Flüssigkeit entzieht und durch einen gewissen Quellungsgrad trüb wird.

Auch die morphologischen Untersuchungen des konservierten Hornhautgewebes lassen Veränderungen erkennen, die für die Frage der Verwendbarkeit der konservierten Hornhaut zur Keratoplastik von Bedeutung sein können. Bereits nach 5tägiger Konservierung sind nur mehr Teile des veränderten Epi- und Endothel nachweisbar und ab dem 10. Tag fehlen beide Schichten praktisch überall. Auch die Zellkerne im Stroma

zeigen ab dem 5. Konservierungstag fortschreitende Pyknose. Hingegen bleibt das Hornhautgerüst (Bowman und Descemeti sowie Stromalamellen) selbst nach wochenlanger Aufbewahrung in Paraffinöl — abgesehen von einer gewissen Auflockerung der lamellären Struktur vor allem gegen die Hinterfläche — praktisch unverändert. Wenn man in der Transplantation der Hornhaut nur eine Einpflanzung des Hornhautgerüstes mit der Funktion einer Leitschiene sieht, während die zelligen Elemente des Implantat durch Zellen der Wirtshornhaut ersetzt werden (Babel, Katzin und Kuo), so ist es möglicherweise vorteilhaft, den Lappen zu einem Zeitpunkt zu überpflanzen, in dem die Zellen (Epi- und Endothel sowie Stromazellen) entweder zur Gänze fehlen oder weitgehend degeneriert sind. Dieses Stadium ist praktisch ab dem 10. Tag der Konservierung in Paraffinöl vorhanden. Wohl könnte man auch beim frischen Hornhautgewebe vor der Transplantation das Epi- und Endothel vom Lappen leicht entfernen, doch zeigt unter diesen Umständen die frische Hornhaut eine rasche und starke Quellung, die sich auf den Verlauf der Hornhautübertragung ungünstig auswirken kann. Nach unseren Untersuchungen zeigt das konservierte Gewebe am 10. Tag der Aufbewahrung in Paraffinöl, obwohl Epi- und Endothel zur Gänze fehlen, nicht nur keine erhöhte, sondern im Gegensatz eine verminderte Quellungsfähigkeit.

6. Untersuchungen der gruppenspezifischen Substanzen in der Hornhaut

Ein bisher bei der Durchführung von Hornhautübertragung kaum beachteter Umstand ist die Frage der Blutgruppenzugehörigkeit des Spenders sowie Empfängers. Die gruppenspezifischen Substanzen des AB0-System sind nicht auf das Blut beschränkt, sondern in den Zellen fast jedes Organs nachweisbar und bei vielen Menschen — den sog. Ausscheidern — auch in den Körpersäften und Sekreten. Als erste haben Landsteiner und Levine auf das Vorkommen der gruppenspezifischen Substanzen A und B auch in anderen Zellen als Erythrocyten nachgewiesen. Kritschewski und Schwarzmann, Witebsky sowie Witebsky und Okabe zeigten, daß Organzellen die gleichen Gruppeneigenschaften haben wie das Blut. Nach Kritschewski und Schwarzmann wird in einer Suspension von Organzellen aus Niere, Milz, Leber usw., die blutfrei gemacht wurde, eine spezifische Absorption von Isoagglutininen nachgewiesen. In der Linse wie auch im Haar, Knochen, Knorpel und Hautepithel scheinen gruppenspezifische Substanzen zu fehlen (Yosida, Kritschewski und Schapiro). Auch in den Körperflüssigkeiten wurden gruppenspezifische Substanzen nachgewiesen. Yamakami konnte sie in der Samenflüssigkeit und im Speichel nachweisen, Lehrs, Putkonen, Yosida, Schiff, Thomsen u. a. unter anderem in der Tränenflüssigkeit, jedoch nicht im Liquor.

Lehrs und Putkonen haben als erste nachweisen können, daß der Speichel mancher Menschen der Gruppe A, B oder AB mehr gruppenspezifische Substanzen enthält als die roten Blutzellen, während sie im Speichel anderer Menschen fehlten. Schiff und Sasaki bezeichneten die einen als Ausscheider, die anderen als Nichtausscheider. Wenn die gruppenspezifischen Substanzen im Speichel fehlten, waren sie auch in den übrigen Körpersäften, unter anderem in der Tränenflüssigkeit nicht nachweisbar. Die Extraktion dieser Substanzen gelingt nach Schiff entweder in organischen Lösungsmitteln oder in wäßriger Lösung. Diese beiden Formen der gruppenspezifischen Substanzen (Alkohol und wasserlöslich) scheinen nach den Untersuchungen von Friedenreich die Ursache für das Vorkommen von Ausscheidern und Nichtausscheidern zu sein.

Die Gruppensubstanzen sind auf Grund ihrer Struktur den Glykoproteiden zuzuteilen, gehen jedoch mit den Lipoiden der Körperzellen komplexe Verbindungen ein.

Eine lokalisierte Bildungsstätte für Gruppenstoffe scheint nicht vorhanden zu sein, nach Schiff handelt es sich um eine primäre Eigenschaft sämtlicher oder zumindest der meisten Körperzellen.

Die menschlichen Isoagglutinine haben die gleichen Eigenschaften wie andere Agglutinine auch. Entsprechend dem Vorkommen von Antikörpern wurden auch die Isoagglutinine in der Globulinfraktion des Serum nachgewiesen und sind daher vorwiegend in eiweißreichen Flüssigkeiten vorhanden. In Spuren wurden sie jedoch unter anderem auch in der Tränenflüssigkeit nachgewiesen (Speiser, Schanzer und Karrer).

Für die Klinik liegt die Bedeutung der Blutgruppen in der Spenderauswahl für die Bluttransfusion. Da diese als eine Gewebstransplantation von begrenzter Dauer aufgefaßt werden kann, liegt es nahe anzunehmen, daß gruppenspezifische Substanzen auch für die Spenderauswahl bei anderen Gewebsübertragungen, z. B. Haut, von Bedeutung sind. Versuche, Gewebsstücke oder auch ganze Organe wie Schilddrüse, Niere usw. zu übertragen, wurden fast ausschließlich am Tier durchgeführt. Während Autotransplantationen im allgemeinen erfolgreich verlaufen, sind Heterotransplantationen außer bei niederen Tieren erfolglos. Bei den Homotransplantationen bleibt das Transplantat längere Zeit als bei den Heterotransplantationen am Leben, doch sind auch hier die Ergebnisse wenig erfolgversprechend. Das Ausschalten serologischer Blutunterschiede scheint jedoch die Ergebnisse zu verbessern und manche Forscher setzen für das Gelingen der Hautübertragung Blutgruppenverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger voraus.

Da auch bei Tieren, die keine Isoagglutinine haben, Gewebstransplantationen nicht immer erfolgreich verlaufen, scheint bei der Übertragung von Gewebe den Blutgruppen nur eine gewisse Bedeutung zu-

zukommen, ohne daß dadurch der Ausgang der Transplantation entscheidend beeinflußt werden könnte.

Nach den Untersuchungen von Klen sollen in einem Drittel der Fälle von Keratoplastik Änderungen des Antikörpertiter des AB0-System bei Empfängern vorkommen, wenn das Transplantat von einer Person mit gleicher Blutgruppe stammt, in der Hälfte der Fälle, wenn der Spender Angehöriger der Blutgruppe 0 war und in mehr als zwei Dritteln der Fälle bei unverträglichen Blutgruppen. Bei 5 Rh-negativen Empfängern mit einem Transplantat von Rh-positivem Spender wurden keine Rh-Antikörper gefunden. Demnach scheinen Veränderungen der Antikörpertiter des AB0- und Rh-System im allgemeinen für das Gelingen der Keratoplastik nicht von entscheidender Bedeutung zu sein.

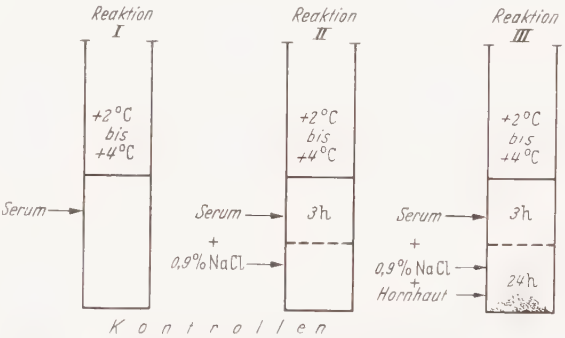


Abb. 17. Untersuchungen der gruppenspezifischen Substanzen in der menschlichen Leichenhornhaut. Übersichtliche Darstellung der 3 Reaktionen *I, II* und *III*

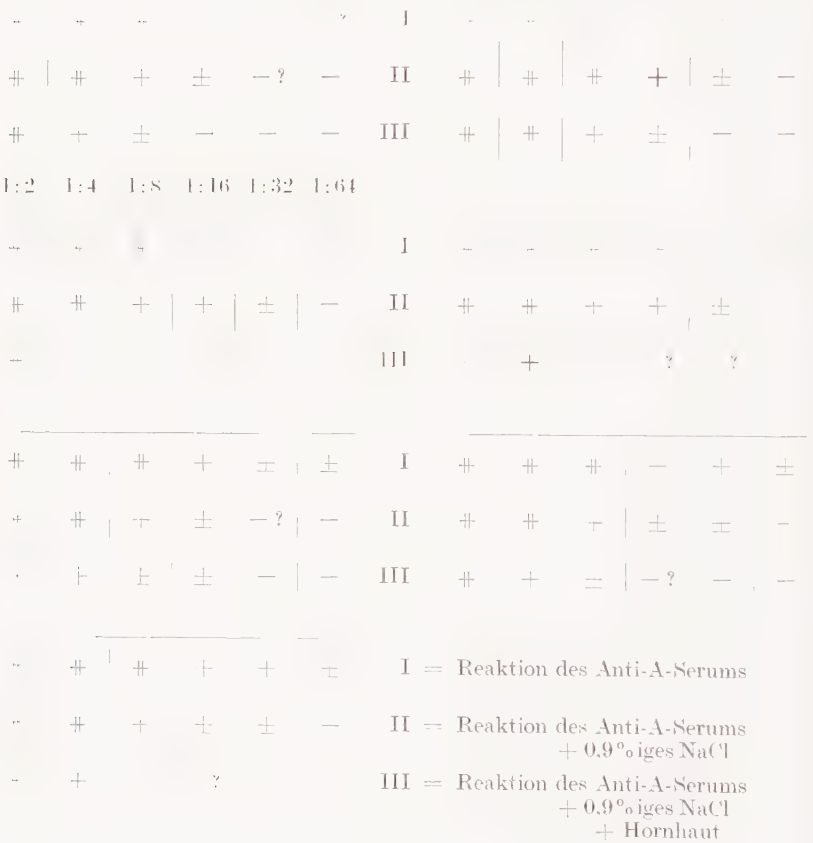
Die eigenen Untersuchungen beziehen sich auf die Frage, ob im isolierten frischen Hornhautgewebe sowie nach Konservierung der Hornhaut in Paraffinöl gruppenspezifische Substanzen nachweisbar sind.

a) Frische Hornhaut. Zur Untersuchung wurden 10 Hornhäute verwendet, davon 7 von Spendern der Blutgruppe A und 3 der Blutgruppe B. Alle Hornhäute wurden an der Leiche innerhalb 24 Std nach dem Tode mit dem 8 mm-Trepan entnommen und mit Kochsalzlösung kurz gespült. Nach Zerkleinerung und Zerreibung der Hornhaut zu Brei wurde dieser in 0,1 cm³ physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 24 Std bei +2 bis +4° C aufbewahrt. Nach dieser Zeit wurde der mit 0,1 cm³ physiologischer Kochsalzlösung versetzte Hornhautbrei mit der gleichen Menge Serum vermengt und zwar bei Spendern der Blutgruppe A wurde Anti A-Serum, bei Spendern der Blutgruppe B Anti B-Serum verwendet (Abb. 17). In den nun folgenden 3 Std bestand bei einer Temperatur von +2 bis +4° C die Möglichkeit einer spezifischen Reaktion zwischen Serum und Hornhautgewebe, die in einer Titer-Änderung des Serum nachgewiesen werden kann. Als Kontrolle wurde Anti A- oder Anti B-Serum mit physiologischer NaCl-Lösung in den oben angeführten Volumsverhältnissen versetzt. Nach der 3stündigen Einwirkungszeit wurde das Reaktionsgemisch zentrifugiert

und das Supernatans gegen Zellen der Gruppe A bzw. B austitriert. Gleichzeitig wurden auch jeweils das unpräparierte spezifische Anti A- bzw. Anti B-Serum unter denselben Bedingungen auf ihren Titer neuerlich untersucht.

Es stellte sich heraus, daß der Titer des Anti A- bzw. Anti B-Serum, welches mit dem Hornhautbrei in Reaktion gesetzt wurde, in allen von

Tabelle 2. *Untersuchungen der gruppenspezifischen Substanzen in der frischen menschlichen Leichenhornhaut*
Spender der Blutgruppe A


I
II
III
1:2 1:4 1:8 1:16 1:32 1:64
I = Reaktion des Anti-A-Serums
II = Reaktion des Anti-A-Serums + 0,9%iges NaCl
III = Reaktion des Anti-A-Serums + 0,9%iges NaCl + Hornhaut

uns durchgeführten Untersuchungen (7 Hornhäute von Spendern der Blutgruppe A und 3 der Blutgruppe B) deutlich $^1/_2$— 1 Stufe gesenkt wurde, während in den Kontrollen kein solcher Titerverlust festgestellt wurde (Tabelle 2 u. 3). Man kann daraus schließen, daß die in obigen Versuchen verwendeten Hornhautbreie gruppenspezifische

Tabelle 3. *Untersuchungen der gruppenspezifischen Substanzen in der frischen menschlichen Leichenhornhaut*
Spender der Blutgruppe B

++	++	+	+	±	−	I	++	++	+	+	±		
++	+	±	−?	−	−	II	++	+	±	±	−?	−	
+	±	−?	−	−	−	III	+	±	−?	−	−	−	
1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64								

++	++	+	+	±	−	I = Reaktion des anti-B-Serums
++	+	+	±	−?	−	II = Reaktion des anti-B-Serums + 0,9%iges NaCl
+	±	±	−?	−	−	III = Reaktion des anti-B-Serums + 0,9%iges NaCl + Hornhaut

Substanzen (A oder B) besitzen, da der Titer der verwendeten spezifischen Testsera abgenommen hat.

Nachdem in unserer Bevölkerung 70,81% zu den Sekretoren der AB0-Substanzen gehören (Speiser, Baumgartner und Kaserer), ist es nicht verwunderlich, daß in allen bisher untersuchten Hornhautproben der Status der Sekretion festgestellt wurde.

b) Konservierte Hornhaut. Im folgenden wurde die Frage untersucht, ob und inwieweit Gruppensubstanzen — deren spezifische Gruppe als Polysaccharide bekannt sind — nach längerer Konservierung des Hornhautgewebes in Paraffinöl noch nachweisbar sind.

Wie auch in den vorhergehenden Untersuchungen wurden jeweils beide Hornhäute von Spendern der Blutgruppe A bzw. B mit dem 8 mm-Trepan bis zu 24 Std nach dem Tode entnommen und kurz mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Die rechte Hornhaut wurde in frischem Zustand untersucht, die linke Hornhaut für 2 Wochen in Paraffinöl aufbewahrt. Nach dieser Zeit wurde auch die konservierte Hornhaut auf ihren Gehalt an gruppenspezifischen Substanzen untersucht und das Ergebnis mit dem der frischen Hornhaut verglichen.

Während im frischen Gewebe bei je 3 Spendern der Blutgruppe A bzw. B der Titer des spezifischen Anti A- bzw. Anti B-Serum abgenommen hat, wurde bei den 2 Wochen in Paraffinöl konservierten Hornhäuten keine Änderung des Titer gefunden (Tabelle 4).

Durch Aufbewahrung in Paraffinöl scheinen zumindest die wasserlöslichen gruppenspezifischen Substanzen im Hornhautgewebe soweit verändert zu werden, daß ihr Nachweis nach 14tägiger Aufbewahrung der Hornhaut in Paraffinöl nicht mehr gelingt.

Tabelle 4. *Untersuchungen der gruppenspezifischen Substanzen*

in frischer menschlicher Leichenhornhaut — *nach 14-tägiger Konservierung in Paraffinöl*

Diskussion. Wie unsere Untersuchungen weiter zeigen, kann das Vorkommen wasserlöslicher gruppenspezifischer Substanzen im frischen Hornhautgewebe für das Verhalten des Lappens bei der Keratoplastik ebenfalls von Bedeutung zu sein. Die bisherigen Berichte über erfolgreiche Hornhautübertragungen beim Menschen ohne Rücksicht auf Gruppenzugehörigkeit des Spenders und Empfängers sind kein Beweis für das Gegenteil, denn bei fast allen erfolgreich verlaufenden Transplantationen ist die Wirtshornhaut entweder von vornherein klar (Keratoconus) oder es konnte bei vorhandenen Narben dieses Gewebe zur Gänze mit dem Trepan entfernt werden. Somit wurde klare Spenderhornaus in klare Empfängerhornhaut verpflanzt. Es wäre möglich, daß im gesunden Hornhautgewebe (Transplantat und Wirtshornhaut) die Reaktion zwischen gruppenspezifischen Substanzen und Isoagglutininen so protrahiert und mild verläuft, daß sie für die klare Einheilung des Lappens ohne wesentliche Bedeutung bleibt.

In vielen Fällen jedoch, bei denen der klare Hornhautlappen in ein getrübtes, mehr oder weniger vascularisiertes Hornhautgewebe implantiert wird, kann neben anderen Faktoren der Gruppenzugehörigkeit von Spender und Empfänger für das Klarbleiben des Hornhautlappens erhöhte Bedeutung zukommen und sollte vor der Operation entsprechend berücksichtigt werden.

Die Frage der Gruppenspezifität des Hornhautgewebes ist auch von einem anderen Gesichtspunkt von Bedeutung. In der Tränenflüssigkeit von Sekretoren (über 70% der Bevölkerung) wurden sowohl gruppen-

spezifische Substanzen als auch Isoagglutinine nachgewiesen. Das gruppenfremde Implantat ist daher bei Sekretoren auch von Tränenflüssigkeit mit entsprechendem Agglutiningehalt umspült als eine weitere Quelle für eine mögliche Antigen-Antikörperreaktion.

Bis zur endgültigen Klärung dieser Verhältnisse empfiehlt es sich daher, zumindest bei Implantationen im vascularisierten Narbengewebe auf Blutgruppenverträglichkeit zu achten, wobei das Transplantat als Spender und die Wirtshornhaut als Empfänger anzusehen ist.

Nach unseren Untersuchungen kann bei konserviertem Hornhautgewebe auf die Verträglichkeit der Blutgruppen verzichtet werden, da wir wasserlösliche Gruppensubstanzen nach 14tägiger Konservierung der Hornhaut nicht mehr nachweisen konnten, doch muß diese Frage durch weitere Beobachtungen in der Praxis entschieden werden.

Bezugnehmend auf unsere vorliegenden experimentellen Untersuchungen, können wir daher abschließend sagen, daß die Aufbewahrung der Hornhaut in Paraffinöl viele Vorteile mit sich bringt, jedoch bedarf es weiterer Untersuchungen und Erfahrungen am Patienten, um festzustellen, bis zu welchem Zeitpunkt das konservierte Gewebe noch für die Operation herangezogen werden kann und vor allem, wann der günstigste Zeitpunkt zur Keratoplastik vorliegt.

Die Bedeutung der Konservierung von Hornhautgewebe in Paraffinöl liegt nicht zuletzt auch darin begründet, daß ähnlich der Blutkonservierung in der Blutbank, eine Hornhautbank auf viel breiterer Basis, als es bisher mit der Augenbank möglich war, errichtet werden kann, die für die Operation eine Auswahl des Lappens nach wesentlich mehr Gesichtspunkten ermöglicht.

Zusammenfassung

Als wesentliche Unterschiede zwischen frischer und in Paraffinöl aufbewahrter Hornhaut wurde durch eigene Untersuchungen folgendes festgestellt:

1. Die Basophilie des in Paraffinöl konservierten Gewebes nimmt nach dem 10. Tag der Konservierung deutlich ab.

2. Das Quellungsvermögen der Hornhaut nimmt nach 10 Tagen Aufbewahrung in Paraffinöl wesentlich ab.

3. Morphologische und histochemische Veränderungen der Hornhaut werden ab dem 10. Tag der Konservierung deutlich: fast immer fehlt zu diesem Zeitpunkt das Epi- und Endothel, die Stromakerne sind geschrumpft und das Parenchym ist mit PAS- und Alcianblau viel weniger intensiv gefärbt.

4. Spezifische Gruppensubstanzen sind in frischem Hornhautgewebe in wasserlöslicher Form nachweisbar, jedoch nicht mehr nach 14tägiger Konservierung in Paraffinöl.

Die wochenlange Konservierung der ungetrübten Hornhaut in Paraffinöl (Bürki) ermöglicht für die Auswahl des Hornhautlappens zur Keratoplastik die Berücksichtigung vieler für die erfolgreiche Übertragung wichtiger Momente, welche bisher aus Mangel an Spenderaugen nicht beachtet werden konnten.

Die vorliegenden Untersuchungen sind als Ausgangspunkt zur weiteren Vervollkommnung der Keratoplastik gedacht. Die nachgewiesenen biologischen Änderungen (isoelektrisch, morphologisch, histochemisch, Quellung, gruppenspezifische Substanzen) der in Paraffinöl konservierten Hornhaut gegenüber frischem Gewebe sollen im Tierversuch durch weitere Experimente ausgewertet und der günstigste Zeitpunkt für die Verwendung der konservierten Hornhaut zur Keratoplastik festgestellt werden.

Literatur

Adamiuk, W. E.: Klin. Mbl. Augenheilk. **25**, 51 (1887). — Ascher, K. W.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **99**, 339 (1919). — Babel, J.: Ophthalmologica (Basel) **109**, 1 (1945). — Babel, J., u. R. Campos: Ophthalmologica (Basel) **111**, 140 (1946). — Bajenova, M. A.: Arch. f. Ophthal. **33**, 300 (1936). — Bonnefon, G., et A. Lacoste: Arch. Ophthal. **33**, 206, 267, 326 (1913). — Brücke, H., v., H. F. Hellauer u. K. Umrath: Ophthalmologica (Basel) **117**, 19 (1949). — Bürki, E.: Ophthalmologica (Basel) **114**, 288 (1947); **116**, 221 (1948). — Fortschr. Augenheilk. **6**, 1—114 (1956). — Buschke, W.: Amer. J. Ophthal. **34**, 153 (1951). — Castroviejo, R.: Trans. Amer. ophthal. Soc. **35**, 355 (1937). — Clemens, H. J.: Über die Kittsubstanz in der Propria corneae des Rindes. Diss. Berlin 1951. — Cogan, D. G.: Verh. dtsch. ophthal. Ges. **1948**, 54. — Cometta, F.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 697. — Ophthalmologica (Basel) **116**, 307 (1948). — Deutmann, A.: Ophthalmologica (Basel) **99**, 418 (1940). — Dieffenbach: Ammons Z. Ophthal. **1**, 172 (1830). — Dimmer, F.: Klin. Mbl. Augenheilk. **29**, 104 (1891). — Duane, T. D.: Amer. J. Ophthal. **31**, 1400 (1948). — Dürr, D.: Klin. Mbl. Augenheilk. **17**, 317 (1879). — Elschnig, A.: Ber. dtsch. ophthal. Ges. **42**, 331 (1920). — Z. Augenheilk. **43** (1920). — Augenärztliche Operationslehre. Keratoplastik. Berlin: Springer 1922. — Filatow, V.: Ann. Oculist. (Paris) **171**, 721 (1934). — Arch. Ophthal. (Chicago) **13**, 321 (1935). — Optical transplantation of the cornea and tissue therapy. State Publ. of Medical Literature. Moscow 1945. p. 232. Ref. Excerpta Med. (Amst.), Sect. XII **1**, 5 (1947). — Filatow, V., u. M. Bajenova: Arch. Ophthal. **1**, 385 (1937). — Vestn. Oftal. **17**, 536 (1940). Ref. Excerpta Med. (Amst.) Sect. XII **2**, 93 (1948). — Friedberg, T.: Acta ophthal. (Kbh.) **5**, 122 (1927). — Friede, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. **101**, 1 (1938). — Friedenreich, V.: Z. Immun.-Forsch. **91**, 39 (1937). — Fuchs, E.: Z. Augenheilk. **5**, 1 (1901). — Günther, G.: Arch. Augenheilk. **154**, 177, 184 (1953). — Hata-v. Imre, J.: Zit. nach J. v. Imre: Kl. Mbl. Augenheilk. Suppl. 14 (1942). — Himly: Die Krankheiten und Mißbildungen des menschlichen Auges und deren Heilung, Bd. 2, S. 60. 1842. — Hippel, E. v.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **23**, 79 (1877). — Imre, J.: Klin. Mbl. Augenheilk. Suppl. **14** (1942). — Jolly: Soc. Biol. **1903** u. **1910**. — Katzin, H. M., and P. K. Kuo: Amer. J. Ophthal. **31**, 171 (1948). — Klen, R.: Čsl. Oftal. **11**, 246, 129 (1955). — Kraupa, E.: Zbl. prakt. Augenheilk. **35**, 132 (1914). — Kritschewski, J. L., u. S. L. Schapiro: Z. Immun.-Forsch. **59**, 264 (1928). — Kritschewski, J. L., u. L. A. Schwarzmann: Klin. Wschr. **1927**,

2081. — Landsteiner, K., and P. Levine: J. Immunol. **12**, 441 (1926); **20**, 179 (1931). — Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **24**, 692 (1927). — J. exp. Med. **47**, 757 (1928); **48**, 731 (1928). — Leber, Th.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **19**, 87 (1873). — Lehrs, H.: Z. Immun.-Forsch. **66**, 175 (1930). — Löhlein, W.: Arch. Augenheilk. **67**, 398 (1910); **100**, 385 (1929); **102**, 497 (1930). — Zbl. ges. Ophthal. **44**, 497 (1938). — Ophthalmologische Operationslehre (R. Thiel), S. 249. Leipzig: Georg Thieme 1942. — Magitot, A.: Ann. Oculist. (Paris) **146**, 1 (1911); **153**, 369, 417 (1916); **180**, 619 (1947). — Maumenée, A. E., and W. Kornblueth: Amer. J. Ophthal. **32**, 1051 (1949). — Meyer, K.: Physiol. Rev. **27**, 3 (1947). — Nizetic, Z.: Klin. Mbl. Augenheilk. Suppl. **7** (1940). — Ortin, L.: Med. ibera **2**, 213 (1931). — Pau, H.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **154**, 579 (1954). — Pischinger, A.: Z. Zellforsch. **3**, 169 (1926). — Putkonen, T.: Acta path. microbiol. scand. **5**, 64 (1930). — Ranvier, L.: Arch. Anat. micr. Morph. exp. **2**, 44 (1898). — Salzer, F.: Arch. Augenheilk. **110**, 450 (1937). — Sasaki, H.: Z. Immun.-Forsch. **77**, 101 (1932). — Scherschewskaya, O.: Ophthalmologica (Basel) **99**, 4 (1940). — Schiff, F.: Die Blutgruppen und ihre Anwendungsgebiete. Berlin: Springer 1933. — Speiser, P., K. Baumgartner u. O. Kaserer: Z. Immun.-Forsch. **111**, 168 (1954). — Speiser, P., A. Schanzer u. K. Karrer: Z. Kinderheilk. **72**, 509 (1953). — Stanka, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. **79**, 428 (1927). — Tagawa, S.: Arch. Augenheilk. **99**, 587 (1928). — Thomas, J. W.: Brit. J. Ophthal. **17**, 529 (1933). — Trans. ophthal. Soc. U.K. **56**, 97 (1936). — Thomsen, O.: Acta path. microbiol. scand. **7**, 250 (1930). — Wagenmann, A.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **34**, 211 (1888). — Witebsky, E.: Klin. Wschr. **1928**, 118. — Witebsky, E., u. K. Okabe: Z. Immun.-Forsch. **52**, 359 (1927). — Yamakami, K.: J. Immunol. **12**, 185 (1926). — Yap-Kie-Tiong: Docum. ophthal. ('s Grav.) **7/8**, 651 (1954). — Yosida, K.: Z. ges. exp. Med. **63**, 331 (1928). — Zirm, E.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **64**, 580 (1906).

Dr. U. R. Nemetz, I. Universitäts-Augenklinik, Wien IX (Österreich), Alserstraße 4

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 636—642 (1958)

Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. Harms)

Reaktionszeitmessungen bei Amblyopie

Von

G. Mackensen

Mit 6 Textabbildungen

Bei der Untersuchung von Blickbewegungen amblyopischer Augen, über die in einer früheren Arbeit[1] berichtet wurde, war aufgefallen, daß die Zeit zwischen dem Auftauchen eines Fixierpunktes und dem Beginn der dadurch ausgelösten, auf diesen Punkt gerichteten Einstellbewegung zuweilen beträchtlich größer ist, wenn das amblyopische Auge den Blick führt, als wenn die Deviation vom vollsichtigen Auge ausgelöst wird.

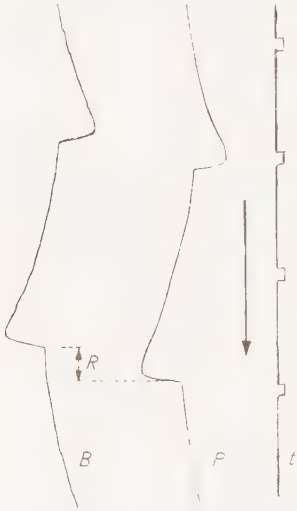


Abb. 1. Blickbewegungen (B) von einem Fixierpunkt in der rechten Blickfeldhälfte auf ein Fixationsobjekt, das in der linken Blickfeldhälfte auftaucht. Der Fixierpunktwechsel ist über ein Photoelement in einem 2. Kurvenzug (P) aufgezeichnet worden. Die Reaktionszeit (R) wird als die zeitliche Differenz beider Auslenkungen bestimmt. Die Zeitschreibung (t) gibt Sekundenintervalle an. (Ausschnitt aus einer Originalkurve.) Vorschubrichtung des Registrierstreifens von oben nach unten

Die Untersuchungen wurden so ausgeführt, daß 2 leuchtende Fixationsobjekte auf merkpunktfreiem Grund um 15° nach rechts und links aus der Blickrichtung bei Primärstellung verschoben dargeboten wurden. Während das eine Objekt sichtbar blieb, konnte das andere lautlos in freier Wahl eingeschaltet werden. Die untersuchte Person hatte den Auftrag, so lange das erste Fixationsobjekt anzusehen, bis das zweite aufleuchtete, dann dieses zu fixieren, bis es wieder erlosch, um erneut mit dem Blick zum ersten Objekt zurückzukehren. Die zeitlichen Abstände zwischen den Schaltvorgängen konnten vom Versuchsleiter beliebig variiert werden.

Die Blickbewegungen wurden elektrisch registriert. Über ein Photoelement wurde auch das Einschalten des zweiten Fixierpunktes in einem Kurvenzug festgehalten. Diese Versuchsanordnung — die in der zitierten Arbeit ausführlicher beschrieben wurde — gestattete es, die *Reaktionszeit* als die zeitliche Differenz zwischen dem Aufleuchten bzw. dem Verlöschen des Fixierpunktes und dem Beginn der dadurch ausgelösten Augenbewegung zu messen. Ein Kurvenbeispiel zeigt Abb. 1.

[1] Mackensen, G.: Blickbewegungen amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 212—232 (1957).

Es ist von vornherein zu erwarten, daß sich die als Reaktionszeit gemessenen Werte nicht in eine Normalverteilung um jene Zeit gruppieren, die bei einer optimalen Verbindung zwischen der Reizaufnahme und dem Reaktionsimpuls erreicht werden kann. Diese eigentliche Reaktionszeit ist ein Zeitminimum (Wirth). Für den Ablauf einer durch Sinnesreize ausgelösten motorischen Reaktion ist nicht nur die Funktionsfähigkeit des sensorischen und motorischen Apparates maßgebend. Der Sinnesreiz muß ins Bewußtsein treten, bevor er in eine motorische Reaktion umgesetzt werden kann. Deshalb sind auch psychische Umstände wie Konzentration und Aufmerksamkeit für den Ablauf bedeutungsvoll. Da es keine Umstände gibt, die das Zeitminimum weiter verkürzen können — es wird ja nur bei optimaler Aufmerksamkeit erreicht —, und da alle von dieser günstigsten Einstellung abweichenden psychischen Momente nur eine Verzögerung zur Folge haben können, muß vielmehr mit einer größeren Streuung der gemessenen Werte nach der Seite der längeren Zeiten gerechnet werden. Deshalb muß die Auswertung der Meßwerte und die Darstellung der Untersuchungsergebnisse in Häufigkeitsverteilungen erfolgen. Eine solche Bearbeitung ist jedoch nur bei einer großen Anzahl von Einzelwerten sinnvoll. Bei der Untersuchung von Amblyopien mit hochgradiger Einstellunsicherheit ist oft nur eine geringe Anzahl von Blickbewegungen zum Auftauchen des Fixierpunktes in eine sichere zeitliche Beziehung zu setzen, deshalb kann die Auswertung bei der einzelnen Person nicht in Häufigkeitsverteilungen vorgenommen werden. In der Darstellung der Abb. 2 sind aus dem genannten Grunde trotz dieser Mängel die arithmetischen Mittel der Einzelwerte angeführt worden. Da es hier nur auf den Vergleich mit dem vollsichtigen Auge oder auf den Vergleich der Werte der verschiedenen Personen untereinander ankommt, ist eine solche Mittelwertsangabe — unter Beachtung der genannten Einschränkung — wohl auch zulässig.

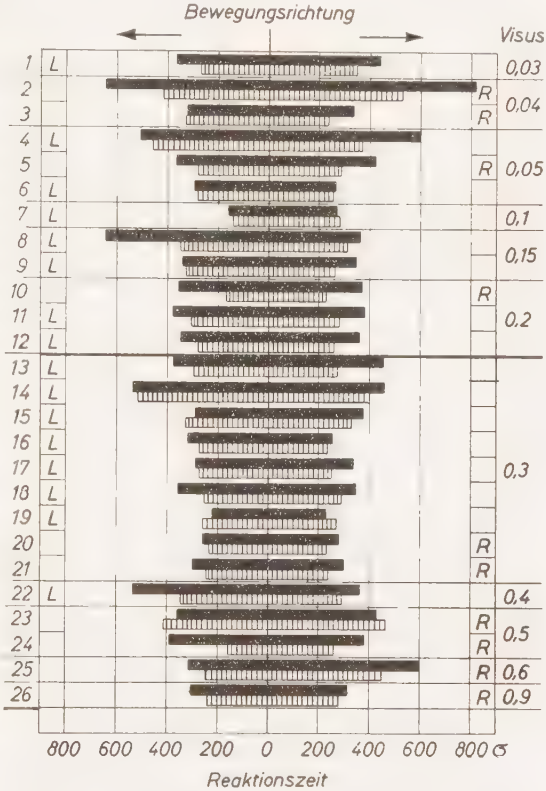


Abb. 2. Mittelwerte der Reaktionszeit (Zeit von einem peripher auftauchenden Lichtreiz bis zum Beginn einer darauf gerichteten Einstellbewegung der Augen), gemessen bei Blickführung durch das vollsichtige und das amblyopische Auge. Untersuchungen an 26 Personen mit Amblyopien unterschiedlichen Grades. *R* und *L* geben an, welches Auge amblyopisch ist. ■ amblyopische Augen ▥ vollsichtige Augen

Die gemessenen Reaktionszeiten von 26 Personen mit einseitiger Amblyopie sind zusammen mit den Werten, die bei Blickführung mit dem vollsichtigen Auge gefunden wurden, in der Abb. 2 graphisch dargestellt worden. Es zeigt sich, daß zwar bei den hochgradigen Amblyopien (0,03—0,1) besonders ausgeprägte Reaktionszeitdifferenzen vorkommen, daß jedoch keinesfalls eine feste Abhängigkeit vom Wert der Sehschärfe zu verzeichnen ist. Bemerkenswert hohe Zeiten finden

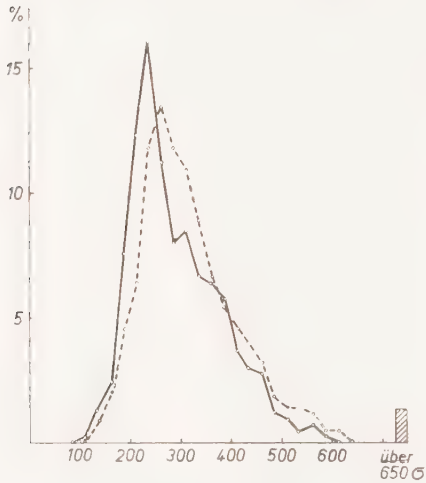


Abb. 3

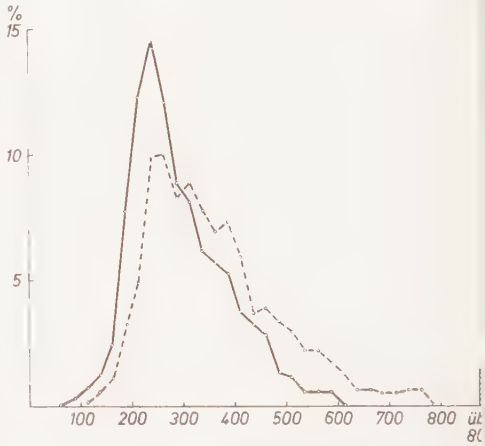


Abb. 4

Abb. 3. Reaktionszeiten, gemessen an Blickbewegungen. 14 Personen mit je 8 Blickbewegungen nach rechts und nach links. Weitere Erklärungen sind im Text nachzulesen. Ausgezogene Kurve: Häufigkeitsverteilung bei Auslösung der Blickbewegung vom vollsichtigen Auge; gestrichelt: bei Auslösung vom amblyopischen Auge

Abb. 4. Reaktionszeiten, gemessen an Blickbewegungen. 26 Personen mit verschiedener Anzahl von Messungen (für die vollsichtigen Augen $n = 548$, für die amblyopischen Augen $n = 480$ Messungen)

sich zum Teil auch bei den vollsichtigen Augen. Wahrscheinlich spielt hier eine Rolle, daß es sich durchweg um Kinder handelt, die nicht immer mit der hohen Konzentration eines Erwachsenen den Untersuchungen folgen.

Beim Versuch, die Reaktionszeiten des gesamten Kollektivs in Häufigkeitsverteilungen darzustellen, kommen wir in methodische Schwierigkeiten, da bei jeder untersuchten Person eine verschiedene Anzahl von auswertbaren Blickbewegungen zur Verfügung steht. Wenn nur jene Amblyopien berücksichtigt werden, die bei der ersten Untersuchung dieser Art mindestens 8 sichere Einstellbewegungen nach rechts und nach links ausgeführt haben (14 Personen), so ergibt die Zusammenstellung der einzelnen Meßwerte die in Abb. 3 dargestellte Häufigkeitsverteilung. Zum Ausgleich von Meßfehlern, die bei einer Meßgenauigkeit

von 25 σ und einer Klassenbreite von ebenfalls 25 σ die Verhältnisse verfälschen könnten, wurden gleitende Mittelwerte berechnet.

Die Verteilungskurve der vollsichtigen Augen ist insgesamt mehr zu den niedrigen Zeiten hin verschoben, während die Kurve der amblyopischen Augen insgesamt etwas zu den höheren Reaktionszeitwerten verlagert ist. Wenn sich in dieser Darstellung der Unterschied zwischen amblyopischen und vollsichtigen Augen nicht sehr deutlich zeigt, so liegt das daran, daß zwar der statistische Grundsatz berücksichtigt wurde, die gleiche Anzahl von Meßwerten bei jeder Person des Probekollektivs zugrunde zu legen, daß jedoch mit dem Aussondern derjenigen Fälle, in denen nur eine geringe Anzahl von Blickbewegungen auswertbar ist, eine Auswahl getroffen wurde. Vor allem sind dabei hohe Reaktionszeiten ausgefallen. Vergleichen wir damit die in Abb. 4 wiedergegebene Häufigkeitsverteilung, die nach allen (bei 26 Personen) gemessenen Werten berechnet wurde, so zeigt sich für die vollsichtigen Augen der gleiche Verteilungsmodus wie in Abb. 3, die Reaktionszeiten der amblyopischen Augen jedoch lassen an der breiteren Kurvenbasis und der Rechtsverschiebung das häufigere Auftreten hoher Werte deutlich erkennen.

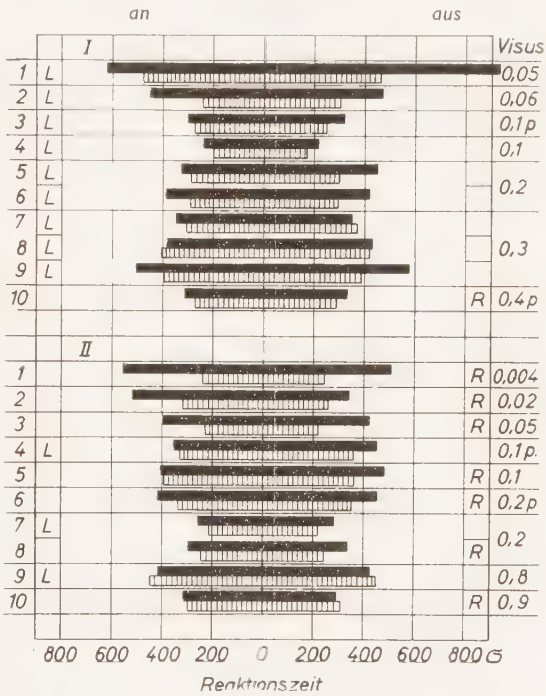


Abb. 5. Mittelwerte der Reaktionszeiten. (Zeit von einem im Netzhautzentrum dargebotenen Lichtreiz bis zur Betätigung einer Morsetaste.) In der Gruppe *I* wurde zuerst das vollsichtige Auge, in der Gruppe *II* zuerst das amblyopische Auge geprüft. ■ amblyopische Augen; ▥ vollsichtige Augen

Für die Auslösung von Blickbewegungen muß der Lichtreiz peripheren Teilen der Netzhaut dargeboten werden. Wenn nun die Reaktionszeit auf einen in der Netzhautmitte einwirkenden Lichtreiz geprüft werden soll, kann keine Augenbewegung als Reizantwort erfolgen. Deshalb wurde die Zeit bis zur Betätigung einer Morsetaste bestimmt. Da eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse sowohl durch

Übung wie durch Ermüdung zu erwarten ist, wurden 2 Gruppen von je 10 Personen mit einseitiger Amblyopie in verschiedener Weise untersucht. Während der Lichtreiz in der einen Gruppe zuerst dem vollsichtigen Auge dargeboten wurde, erfolgte die Untersuchung der zweiten Gruppe zunächst am amblyopischen und dann am guten Auge. In beiden Gruppen handelte es sich jeweils um die erste Untersuchung dieser Art. Die Lichtreize wurden stark überschwellig dargeboten (helle Kreuze von 13 mm Balkenlänge und 1 mm Balkenstärke in 1 m Ent-

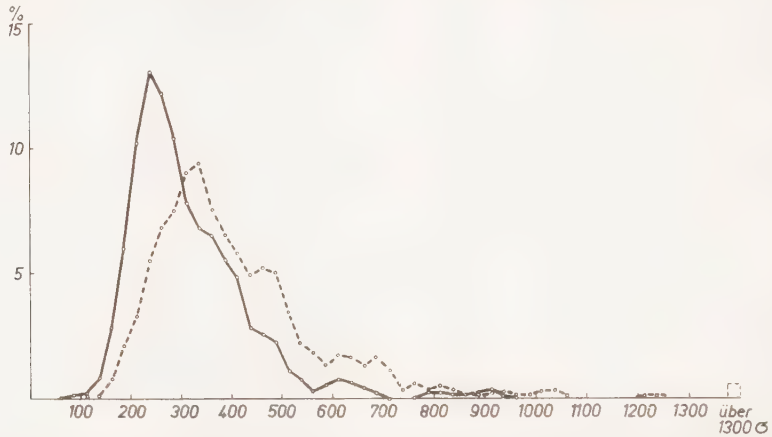


Abb. 6. Reaktionszeiten (zentral dargebotener Lichtreiz — Betätigung einer Morsetaste). Geprüft an 20 Personen mit Amblyopien unterschiedlichen Grades. Ausgezogen: Häufigkeitsverteilung bei Reizung des vollsichtigen Auges; gestrichelt: Häufigkeitsverteilung bei Reizung des amblyopischen Auges

fernung bei gedämpfter Raumbeleuchtung). Die Träger der leuchtenden Objekte waren auch für die amblyopischen Augen zwischen den Lichtreizen gut zu erkennen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der graphischen Darstellung der Abb. 5 wiedergegeben worden.

In beiden Untersuchungsreihen ist das Ergebnis im Prinzip gleich. Die Reaktionszeiten sind mit wenigen Ausnahmen deutlich länger, wenn der Lichtreiz dem amblyopischen Auge dargeboten wird. Eine Zusammenfassung der Meßwerte der Gruppen I und II zu einer Häufigkeitsverteilungskurve zeigt Abb. 6. Wie wir es schon bei den Reaktionszeitmessungen durch Augenbewegungen kennen lernten, findet sich bei den amblyopischen Augen eine Kurvenverschiebung zu den hohen Werten hin. Die Häufigkeitsmaxima sind jedoch noch deutlicher gegeneinander verschoben als bei der Messung mit Blickbewegungen. Während der Häufigkeitsgipfel der vollsichtigen Augen bei beiden Untersuchungsverfahren zwischen 225 und 250 σ liegt, findet sich der Gipfel der am amblyopischen Auge ausgelösten Reaktionen bei den Blickbewegungen nur um 25—50 σ zu den höheren Werten verlagert, bei den Unter

suchungen mit Hilfe der Morsetaste beträgt die Gipfelverschiebung jedoch 100 σ.

Die Beobachtung, daß die *Reaktionszeiten* nach Lichtreizen, die dem amblyopischen Auge dargeboten wurden, häufig verlängert sind, ist zunächst nicht ohne weiteres zu erklären. Es sei noch einmal betont, daß die Lichtreize auch für die schwachsichtigen Augen stets erheblich überschwellig waren.

Panse, der die zeitlichen Zusammenhänge zwischen Reiz und Wahrnehmung an amblyopischen Augen tachystoskopisch untersuchte, fand eine Verzögerung der Wahrnehmung. Trincker fand (nach einer persönlichen Mitteilung in bisher nicht veröffentlichten Versuchen) in Fällen mit einseitiger Amblyopie einen spontanen Pulfrichschen Stereo-Effekt. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf eine Verlängerung der Empfindungszeit für das schwachsichtige Auge. Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis unserer Reaktionszeitmessungen.

Es erhebt sich nun die Frage, an welcher Stelle der Bahn von den Sinneszellen der Netzhaut zur Sehrinde, über die motorischen Zentren bis zum motorischen Erfolgsorgan diese zeitliche Verzögerung erfolgt. Der motorische Anteil der Bahn scheidet wohl von vornherein aus, da die von den beiden Netzhäuten ausgelösten motorischen Impulse von den motorischen Zentren bis zu den Muskeln über dieselben Bahnen laufen. Der motorische Anteil ist auch nach Fröhlich und Vogelsang die weniger variable Komponente der Reaktionszeit (etwa 150—160 σ). Der andere Anteil, vom Lichtreiz bis zur ersten Sinnesempfindung, die *Empfindungszeit*, ist stärker unterschiedlich und zwar in Abhängigkeit von individuellen Eigentümlichkeiten und den Reizbedingungen.

Auch die Leitung des Impulses von der Retina bis zur Hirnrinde kommt für die beträchtliche zeitliche Verzögerung wohl kaum in Betracht. Nach Monnier wird diese Bahn in etwa 10 σ (*retinocorticale Zeit*, als Differenz einer Reizantwort im Elektroretinogramm und im Elektroencephalogramm gemessen) durchlaufen. So bleiben als Gebiete, in denen die Verzögerung denkbar ist, nur noch die Netzhaut und die Hirnrinde.

Wichtig ist nun vor allem der Befund, daß die an vollsichtigen Augen gemessenen Reaktionszeiten genau so lang sind, wenn die Reaktion als Augenbewegung auf einen peripher dargebotenen Lichtreiz erfolgt, wie wenn der Reiz die Netzhautmitte trifft und als Reaktion eine Fingerbewegung auslöst. In beiden Fällen liegen die Häufigkeitsgipfel zwischen 225 und 250 σ. Die von amblyopischen Augen ausgelösten Reaktionen laufen hingegen nach beträchtlich verschiedener Zeit ab, je nachdem, ob sie von der Netzhautmitte oder von der Netzhautperipherie ausgelöst werden. Bei Reizdarbietung im Netzhautzentrum sind die

Reaktionszeitdifferenzen wesentlich größer als bei peripherer Reizung. Da gewöhnlich im Gesichtsfeldzentrum die stärkere „Bildhemmung" besteht, läßt dieser Befund daran denken, daß die Ursache des unterschiedlichen Verhaltens der Reaktionszeiten auch in der verschiedenen Stärke der Hemmung begründet sein könnte.

Zusammenfassung

Die Zeit zwischen der Darbietung eines Fixierpunktes und dem Beginn einer darauf zielenden Augenbewegung, die *Reaktionszeit*, ist gewöhnlich bei Reizdarbietung am amblyopischen Auge länger als bei der Prüfung des vollsichtigen Auges. Diese zeitliche Differenz wird noch deutlicher, wenn der Reiz nicht in der Netzhautperipherie dargeboten und mit einer Augenbewegung beantwortet wird, sondern wenn auf eine Reizdarbietung im Netzhautzentrum als Reizantwort der Druck auf eine Morsetaste erfolgt. Die zeitliche Verzögerung erfolgt wahrscheinlich im sensorischen Anteil der Bahn, und zwar entweder in der Netzhaut oder in der Hirnrinde.

Literatur

Fröhlich, F. W.: Über die Messung der Empfindungszeit. Z. Sinnesphysiol. **54**, 58—78 (1923). — Die Empfindungszeit. Jena: G. Fischer 1929. — Monnier, M., et P. Dieterle: Le temps rétinocortical chez l'homme. Applications en pathologie des voies optiques. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10**, 113—123 (1954). — Panse, F.: Amblyopien in Rückbildung in pathopsychologischer Sicht. Korreferat 92. Versig. Rhein.-Westf. Augenärzte. Klin. Mbl. Augenheilk. **128**, 345—346 (1956). — Vogelsang, K.: Über die Abhängigkeit der Empfindungszeit des Gesichtssinnes von der Intensität und Farbe des Reizlichtes. Z. Sinnesphysiol. **58**, 38—58 (1927). — Die Empfindungszeit und der zeitliche Verlauf der Empfindungen. Ergebn. Physiol. **26**, 122—184 (1928). — Wirth, W.: Die Reaktionszeiten. In A. Bethe u. G. v. Bergmann, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 525—599. Berlin: Springer 1927.

Dozent Dr. G. Mackensen, Universitäts-Augenklinik, Tübingen

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 643—661 (1957)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. H. Brieger) und der Universitäts-Augenklinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. G. Günther)

Zum Erscheinungsbild der kongenitalen ektodermalen Dysplasien

Von

H. Mannkopf und F. Hanney

Mit 10 Textabbildungen

Das Erkennen des Syndromes der „*kongenitalen ektodermalen Dysplasie*" (e. D.) ist für den Ophthalmologen bedeutsam, da hierbei Abartigkeiten im Bereiche des Auges und ihrer Anhangsgebilde auftreten können. Wir haben in den letzten Jahren mehrere Kinder mit diesem Leiden beobachtet und wollen deshalb im folgenden ihr vielgestaltiges Krankheitsbild besprechen.

Zwar sind hereditäre und kongenitale ektodermale Defekte nicht selten. Unter „ektodermaler Dysplasie" versteht man aber einen Komplex verschiedenster angeborener Fehlbildungen meist aus dem Ektoderm stammender Organe, der bisher etwa 140mal im Schrifttum zu finden ist.

Betrachtet man die ophthalmologische, dermatologische, zahnärztliche und pädiatrische Literatur, so findet sich dieser Symptomenkomplex unter anderen weiter unten erwähnten Namen viel häufiger (congenital ectodermal defect und Polyplasie ectodermique héréditaire [Tourraine]). Es handelt sich hierbei um sog. „multiple Abartungen" (v. Pfaundler), das sind „bestimmte abwegige Bildungen oder Reaktionsvarianten, die in überzufälliger Häufigkeit neben gewissen anderen, oft völlig heterogen dünkenden, bei ein und demselben Individuum vorkommen" (v. Pfaundler). Sie stellen einen Komplex von Mißbildungen, Entwicklungshemmungen oder Fehlbildungen dar. Dabei beanspruchen die mehr fakultativen Begleitphänomene (Hussler) einen weiten Spielraum.

In die Kategorie der *multiplen Abartungen* sind z. B. der *Status Bonnevie-Ullrich*, die *mongoloide Idiotie* (Morbus Langdon-Down), die *Chondrodysplasie*, die *Ostogenesis imperfecta* und die vielfältigen Formen der *Dysostosis* einzuordnen.

Die kongenitale e. D. selbst läßt 2 Haupttypen erkennen (Franceschetti):

1. die *anhydrotische Form* mit den Hauptsymptomen Anhydrosis hypotrichotica und Hypodontie (Siemens); 2. die *hydrotische Form* mit Hypotrichose und Nagelanomalien. Außerdem sind verschiedene Mischformen bekannt.

Symptomatik

1. *Symptome der Haut* kommen vor allem als Pigmentanomalien vor. Sie wurden 1953 als Leit- oder Hinweissymptom auf die e. D. unter dem Begriff der „Inkontinentia pigmenti" von Undeutsch und Scheidt zusammengefaßt.

Bei diesem Leitsymptom läßt sich ein Typ *Bloch-Sulzberger* mit spritzerartigen Pigmentierungen, Augenmißbildungen und Hypodontie von einem *Typ Naegeli* mit reticulärer Pigmentation, Anhydrose und Zahndysplasie trennen.

Beide Typen sind auch unter dem Namen „*Melanosis corii degenerativa*" (Siemens), „*Siemens-Blochsche Pigmentdermatose*" (Doornink), „*Melanoblastosis cutis linearis sive systematisata*" (Carol und Bour) bekannt und von Naegeli wohl mit Recht (Doornink) als „*familiärer Chromatophorennaevus*" bezeichnet.

Fehlen die Pigmentfehler, so ist die Haut häufig glänzend dünn und zart, trocken und schuppend und hat eine ausgesprochene Ekzemneigung.

Die *Anhydrosis* geht mit Fehlen der Talg- und Schweißdrüsen sowie auch der ekkrinen Nasenschleimhautdrüsen einher. Bei derartig Erkrankten ist die Wärmeregulation oft gestört, so daß Säuglinge hohe Außentemperaturen schlecht vertragen und zu Hyperpyrexien neigen. Dementsprechend sind der Durst und die Urinausscheidung gesteigert.

Bei der *Hypotrichosis* sind die Kopfhaare im Gebiete des Haarwirbels und der Augenbrauen befallen, die stellenweise fehlende Haarfollikel oder Lanugobehaarung aufweisen. Wahrscheinlich gehört auch die „Hypotrichosis congenita hereditaria Marie Unna" hierzu. Bei dieser sind ausschließlich die Haare, insbesondere Augenbrauen und Wimpern befallen.

Die *Pili torti* sind charakteristisch für eine e. D. Ihr Vorkommen wurde bei e. D. allerdings bisher wenig beachtet. Diese Haare ähneln bei Lupenvergrößerung einem geflochtenen Tau, da sie um die Längsachse korkenzieherartig gedreht sind.

Bei Sonnenbestrahlung fallen sie durch ihren Glanz auf. Die Haare fühlen sich trocken, strohig, wie Pferdehaare an und brechen leicht ab. Die distalen Haarschaftanteile sind aufgesplittert. Ihre Reißfähigkeit ist erheblich vermindert. Sie wachsen auf unveränderter oder zart schuppender Kopfhaut (Friederich und Seitz).

Nagelveränderungen und Dysplasien der Nägel, die von chronischen Entzündungen begleitet sind, kommen fast regelmäßig vor. Sie werden beschrieben als „schwärzlich getönt und im Bereiche der distalen Anteile vom Nagelbett abgehoben. Auf und in der Nagelplatte liegen längs gerichtete, bis zum Nagelbett reichende Fissuren. An seinem freien Ende ist der Nagel unregelmäßig aufgesplittert und subungual hyperkeratorisch" (H. C. Friederich).

2. *Zahnanomalien*, meist Hypo- der Anodontien oder Zapfenzähne sind recht häufig. Sie entstehen wahrscheinlich als Folge einer Schmelzbildungsstörung. Charakteristisch ist außerdem das große Diastema mediale, der Spitzbogengaumen. Stellungsanomalien und sekundär infolge des Funktionsausfalles der Zähne und Alveolarfortsätze eintretende Anomalien des Kiefers, der Zunge und der Nebenhöhlen.

3. Am Auge manifestiert sich die e. D. in Hypotrichie der Augenbrauen und Wimpern, Mikrophthalmie, kongenitaler Katarakt, retrolentaler Fibroplasie, Netzhaut-Aderhautveränderungen und Mißbildungen im Gebiete der tränenableitenden Wege.

Gelegentlich konnen auch aus anderen Keimblättern stammende Organe mitbefallen sein, z. B.

4. *Skeletanomalien*, die meist mit Kleinwuchs, Syndaktylien, Sattelnase und Unterentwicklung des Unterkiefers einhergehen. Außer den Symptomen an Haut, Haaren, Augen und am Skelet kennen wir solche am Nervensystem mit Intelligenzdefekten, Hydrocephalus, Morbus Little, Friedreichscher Ataxie, Ohrmuschelverbildungen, Mittelohrschwerhörigkeit, Fehlen der Maibomschen Drüsen und Gefäßanomalien.

Das häufige Zusammentreffen dieser Fehler an ektodermal angelegten Organen gestattet, bei der e. D. von „koordinierten Syntropien" (Uebel, Ludwig und

Korting) zu sprechen. Dabei erscheint es zweckmäßig, nicht das Hautorgan als Leitsymptom in den Vordergrund zu rücken, sondern mehr den allen Spielarten gemeinsamen ektodermalen Schaden. Damit wird Raum für eine umfassende, aus der Enge eines Faches herausgehobene Betrachtungsweise gewonnen.

Differentialdiagnose

Die Vielfalt der Zeichen einer kongenitalen e. D. gibt Anlaß, ähnliche Abartungen differentialdiagnostisch hiervon abzugrenzen. So z. B. die *Anhydrosis hypotrichotica*, die gelegentlich bei der „Thermogenic Anhydrosis" vorkommt. Bei der *Progerie*, einer Entwicklungsstörung des mittleren Keimblattes (Wiedemann), sind besonders die endokrinen Drüsen, Hypophyse, Nebenniere, Keimdrüse und Schilddrüse mitbeteiligt. Die *Dermatochalasis* tritt bereits im Säuglingsalter auf und ist gekennzeichnet durch das Geroderm, die Schlaffheit und Runzeligkeit der Haut. Schließlich ist die *chondroektodermale Dysplasie*, das sog. „Ellis van Creveld-Syndrom", als Kombination zwischen Chondrodysplasie, typischem Zwergwuchs, Knochenveränderungen mit Exostosen, Herzfehlern, Haar-, Nagel- und Zahnveränderungen bekannt (Weyers, Mannkopf). Auch die *Onycharthrosis hereditaria* mit luxierter Patella und subluxiertem Radius, manchmal auch Nagelmißbildungen, kann mit der kongenitalen e. D. verwechselt werden.

Die Ätiologie der e. D.

Die meisten Autoren nehmen eine vererbbare Abartung an, die bei der anhydrotischen Form recessiv, bei der hydrotischen Form regelmäßig dominant autosomal verläuft. Bei der Inkontinentia pigmenti, meist bei Frauen auftretend, kann auch ein Polyhybridismus vorliegen. Eine exogene Entstehung der e. D. läßt sich oft nicht sicher ausschließen. Sie wäre dann als Embryopathie zu deuten. Hinweise hierfür finden wir bei Stira, Zimmermann und Cole, v. Nordeck und auch bei van Creveld.

Die formale Genese

Die Schädigung des Ektoderms muß etwa in der 12. Embryonalwoche beim 50 mm langen Embryo einsetzen. In dieser Zeit entwickeln sich die Schweißdrüsen (Masao und Ueda). Auch neurologische Zeichen können die gleiche Entstehungszeit haben. Die gleichzeitige Hemmungsmißbildung von Schleimdrüsen, Nasenschleimhaut, Augen und deren Adnexe, Zahnanlagen und Haaren können ebenfalls als Folge einer Entwicklungshemmung in dieser Zeit aufgefaßt werden.

Daß auch Mißbildungen der Augen und vor allem der tränenableitenden Wege auf diese Entstehungszeit beziehbar sind, beweisen die Untersuchungen H. Fischers u. a. Danach markiert sich die Anlage der tränenableitenden Wege anfangs furchenförmig im seitlichen Nasenfortsatz. Sie löst sich beim 18 mm langen

Embryo vom Oberflächenektoderm los und liegt als Strang isoliert im Bindegewebe. Beim 27 mm langen Embryo präformiert sich der Saccus. Später erfolgt die Kanalisierung der Tränen-Nasenwege aus dem soliden Strang im Bindegswebe durch Zerfall der axial gelegenen Zellen beim 50 mm langen Embryo. Der Vorgang beginnt im Tränensackabschnitt und schreitet in den Tränen-Nasengang fort. Durch eine Hemmung zu diesem Zeitpunkt kann eine Kanalisierung und weitere Differenzierung der tränenableitenden Wege unterbleiben.

Danach sind die Tränen-Nasenwege und die vorher im ersten Embryonalmonat entstandene Linse ebenso wie die später gebildeten Lider viel seltener als Haarkeime, Schweißdrüsen, Nägel und Zähne erkrankt. Die „*kritische Zeit*" dieser Ektodermabkömmlinge liegt wohl in der 9.—10. Embryonalwoche, da weitere Begleitmißbildungen, die das Bestimmen der Terminationszeit erleichtern würden, bei dieser „ektodermalen Abartung" fehlen.

Die e. D. kann also genetisch bedingt sein oder seltener als Folge einer exogenen, nur kurzzeitig einwirkenden, bisher noch unbekannten Schädigung aufgefaßt werden.

Kasuistik

An Hand der folgenden, in den letzten Jahren von uns beobachteten Erscheinungsbilder von kongenitaler e. D. soll die Vielschichtigkeit dieses Krankheitsbildes demonstriert werden.

Fall 1. Karin B., geb. am 28. 1. 42, kommt mit $12^1/_2$ Jahren wegen ihrer Debilität und des dauernden Tränenträufelns zur Untersuchung.

Familienanamnese. Vater und Großvater väterlicherseits sind alkoholsüchtig. Bei der Mutter und ihrer Familie sind keine auffälligen Krankheiten bekannt. Die 7 Geschwister des Kindes, 3 Jungen und 4 Mädchen, sollen gesund sein.

Die *Schwangerschaft* dieses Kindes verlief ungestört.

Eigene Anamnese. Siebenmonatskind, das immer „mehr fein" war. Es besucht zur Zeit die 5. Klasse der Hilfsschule. Seit der Geburt fällt die Neigung zu Hauteiterungen auf. Die Haare sind struppig und starr. Die Zähne waren „immer schlecht", die ersten Milchzähne brachen mit $1^1/_2$ Jahren durch, die ersten bleibenden erst mit 8—9 Jahren. Mit $1^1/_2$ Jahren lernte Karin laufen, bis zum 6. Lebensjahr war sie Enuretikerin. Sie hat öfter Ohrlaufen. Nach einem Ziegenpeter mit 11 Lebensjahren hört sie schwer. Bereits mit einem Jahr wurde sie wegen einer Bindehautdiphtherie stationär ophthalmologisch behandelt. Seitdem fällt die Neigung zu Blepharo-Conjunctivitiden auf. Nach einer schweren Cystitis mit 5 Jahren wurde sie mit 7 Jahren adenotomiert und hatte mit 9 Lebensjahren eine Hilusdrüsentuberkulose.

Befund des Kindes. $12^1/_2$ Jahre altes Mädchen mit debilem, einfältigem Gesichtsausdruck, still und zurückhaltend. Es antwortet auf Fragen sinngemäß, aber langsam. Einfache Rechenaufgaben können nicht gelöst werden. Der Kopf erscheint klein. Körpergewicht: 36 kg (Soll 39 kg), Länge: 139 cm (Soll 149 cm), Brustumfang: 69 cm, Kopfumfang: 48 cm.

Die *Haut* des Körpers ist zart und dünn, glatt, eher feucht, gut durchblutet. Das Kind schwitzt bei Anstrengung und Erregung deutlich, besonders im Gesicht. Am Rücken sind Narben nach kürzlich durchgemachten Staphylodermien zu finden.

Kopf. Über dem Haarwirbel, etwas mehr zur rechten Seite hin, findet sich eine etwa kinderhandtellergroße Fläche, auf der kaum Haare wachsen. Mitten

durch diesen Bezirk zieht eine zarte Narbe nach Incision wegen einer Phlegmone. Auf der übrigen Kopfhaut sind unregelmäßig verteilt sehr haararme Stellen.

Die *Haare* fühlen sich strohig an und stehen steil um den Kopf (s. Abb. 1). Mikroskopisch lassen sich *Pili torti* nachweisen.

Abb. 1. Vorderansicht des Kindes Nr. 1 mit struppigen Pferdehaaren, breiter Nasenwurzel und Karpfenmund

Das *Gesicht* sieht ein wenig gedunsen aus und zeigt die von KLINGMÜLLER und KIRCHHOF erwähnte periorale Gesichtsblässe, die dem Hautdreieck bei Scarlatina ähnelt.

Das *Gebiß* ist lückenhaft (Wechselgebiß!) (siehe Abb. 3). Am Oberkiefer fehlt rechts der mittlere Incisivus. Die übrigen Zähne sind cariös zerstört. Am Unterkiefer besteht ein breites Diastema mediale mit zwei zapfenförmigen zweiten Incisiven und zerstörten Canini.

Die *Zunge* ist groß, etwas rissig und ähnelt einer Lingua scrotalis.

Augen. Hypotrichie besonders im Bereiche der Supercilien. Die Lidränder sind beiderseits gerötet, gering gewulstet, fast cilienlos. Rechts findet sich ein unteres Tränenpünktchen, in das man mit einer Sonde etwa 10 mm eingehen kann. Rechts oben sowie links unten und oben sind keine Tränenpunkte auffindbar. Beiderseits ist der Tränensee vergrößert, die Tränenflüssigkeit mit einigen Schleimflöckchen durchsetzt. Die Cornea zeigt rechts einen zirkulären, links einen von 9—3 h sich hinziehenden schmalen Pannus sowie beiderseits einige kleine oberoberflächliche Maculae mit zum Teil obliterierter Vascularisation. Die sonst klaren Linsen zeigen beiderseits noch im Embryonalkern kleinste, geballt zusammen liegende, schrappnellwölkchenähnliche, inhomogene, weißliche Trübungen. Der Glaskörper ist beiderseits ohne Besonderheiten. Der Fundus ist in allen Teilen regelrecht, der Schirmersche Versuch ergibt beiderseits normale Werte, der Visus ist beiderseits normal (Abb. 2).

Abb. 2. Tränensee besonders rechts, kümmerliche Behaarung von Cilien und Supercilien

Wegen der Epiphora wurde in der Universitäts-Augenklinik Greifswald der Versuch unternommen, rechts operativ einen Tränenweg zu schaffen. Hierbei wurde festgestellt, daß das rechte untere Tränenröhrchen nach etwa 10 mm blind endete. Ein Tränensack oder Tränen-Nasengang fand sich nicht. Ein funktioneller Erfolg in bezug auf Durchgängigkeit war dem Versuch leider nicht beschieden.

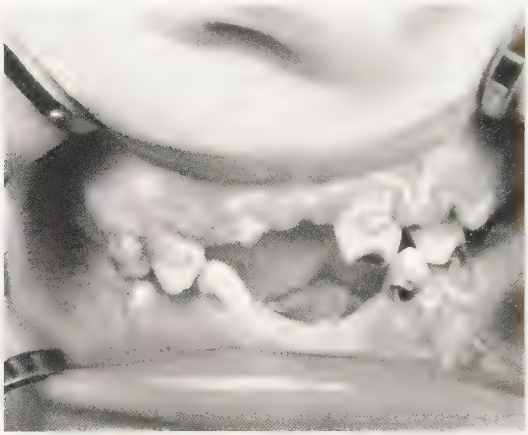


Abb. 3. Kind Fall 1. Bleibendes Gebiß mit Diastema am Unter- und Oberkiefer

Stamm. Sehr spärliche, blonde, lanugoähnliche Achselbehaarung. Oberschenkel und Bauch sind in der Fettverteilung etwas bevorzugt. Die inneren Organe entsprechen der Norm.

Die *Extremitäten* lassen beiderseits eine erhebliche Acrocyanose erkennen.

Die *Hände* sind zart, etwas plump. Fingernägel fast uhrglasförmig, spröde, an den Enden unregelmäßig begrenzt, wie aufgefasert.

Die *Füße* erscheinen plump. Im Bereiche der 2. und 3. Zehe beiderseits symmetrisch im Grundglied ist eine Syndaktylie vorhanden. Beide Großzehennägel

Abb. 4. Kind Fall 1. Schnitt durch die Kopfhaut (Befund s. Text)

sind längsgeriffelt, spröde, sehen wie abgebrochen aus und sind an den Enden aufgefasert.

Röntgenologisch können keine *Skelet*mißbildungen nachgewiesen werden. Im Schädelröntgenogramm fiel eine Großporigkeit mit Wolkigkeit im hinteren Kalottenabschnitt auf. Die Nebenhöhlen waren groß und kräftig.

Das *Encephalogramm* ergab eine fragliche Erweiterung der distalen Ventrikelabschnitte bei Brachyencephalie mit relativer Mikrocephalie. Die Sella war plump, flach und groß.

Die serologischen, hämatologischen und blutchemischen Werte und Funktionsproben entsprachen der Altersnorm.

Die *histologische* Untersuchung der Kopfhaut bestätigte die klinischen Befunde (Abb. 4).

Die Haaranlagen waren relativ spärlich mit vereinzelten, mehr chronischen Entzündungsinfiltraten in der Umgebung der Drüsenausführungsgänge. Außerdem fanden sich nur spärlich entwickelte Schweißdrüsen und kleine Talgdrüsenkomplexe. (Mikrophotogramm von Herrn Dr. Plenert, Labor der Univ.-Kinderklinik, freundlicherweise überlassen).

Epikrise

Bei einem $12^1/_2$jährigen Mädchen, das aus einer Familie stammt, in der der Vater und Großvater Potatoren sind, findet sich das Syndrom der kongenitalen e. D. in der hydrotischen Form mit Debilitas, Nagelmißbildungen, Haarveränderungen im Sinne von Pili torti und Hypotrichose sowie das seltene Vorkommen einer weitgehenden Aplasie der Tränenwege beiderseits bei normaler Tränendrüsenfunktion. Haut und auch Schleimhaut sind erhöht infektempfindlich. Eine autoptische Sicherung für die Aplasie der rechten Tränen-Nasenwege liegt vor.

Fall 2. Edeltraut M., geb. am 9. 6. 51, kommt mit 4 Jahren wegen Verdachtes auf eine Tuberkulose in unsere Klinik.

Familienanamnese. Der Vater des Kindes ist gesund. Der Vater des Vaters hat einen Diabetes. Vaters Mutter soll nie Zähne gehabt haben, hatte außerdem einen Wolfsrachen und eine Lippenspalte.

Die Mutter unseres Kindes Edeltraut, jetzt 28 Jahre alt, wurde als Zwilling 1250 g schwer geboren. Der 2. Zwilling starb im Alter von 7 Wochen. Außer Kinderkrankheiten hatte sie häufig Mittelohrentzündung sowie Infekte der oberen Luftwege, mit 21 Jahren eine Nierenentzündung, mit 22 Jahren eine Speicheldrüsenentzündung und im Alter von 24 Jahren einen „Nervenzusammenbruch". Mutters Mutter hatte chronischen Gelenkrheumatismus, ihre Schwester „steife Gelenke" und eine „steife Wirbelsäule".

Die *Schwangerschaft* wurde erst im 3. Monat festgestellt, da bis dahin die Menses regelmäßig und unauffällig waren.

Eigene Anamnese. Edeltraut wurde um 6 Wochen zu früh, 2600 g schwer geboren und machte in den ersten Lebensjahren schwerste Aufzuchtsschwierigkeiten. Sie mußte stets mit dem Löffel gefüttert werden und vertrug nur abgepumpte Muttermilch. Die ersten Zähne brachen mit $1^1/_2$ Jahren durch und sind noch nicht vollzählig vorhanden. Das Kind ist häufig erkältet, hat oft Fieber, muß sehr viel trinken und dementsprechend auch viel Urin lassen. Hände und Füße sind immer kalt und blau, die Haut ständig rauh. Es schwitzt nie und ist sehr leicht erregbar.

Wegen der „riesigen Tonsillen" wurde mit 3 Jahren die Adenotomie durchgeführt. Im Alter von $1^3/_4$ Jahren lernte es laufen und wurde ständig wegen beiderseitiger Plattfüße orthopädisch behandelt.

Befund des Kindes. Vierjähriges, hageres, blasses Kind, das einen intelligenten Eindruck macht. Körpergewicht: 14,5 kg, (Soll 15,8 kg), Körperlänge: 98 cm (Soll 101 cm).

Die *Haut* ist trocken, schuppend, über beiden Wangen findet sich ein Exsikkationsekzematoid sowie eine erhebliche Akrocyanose. Bei Aufregung ist nur ein geringes Schwitzen in den Axillen zu erkennen. Ein Schwitzversuch mußte unterbleiben.

Kopf. Die Stirn ist steil mit vorspringenden Tubera frontalia. Auffällig ist eine leicht mongoloide Augenstellung. Weitere Zeichen des Mongolismus fehlen. Die periorale Gesichtsblässe ist recht auffällig.

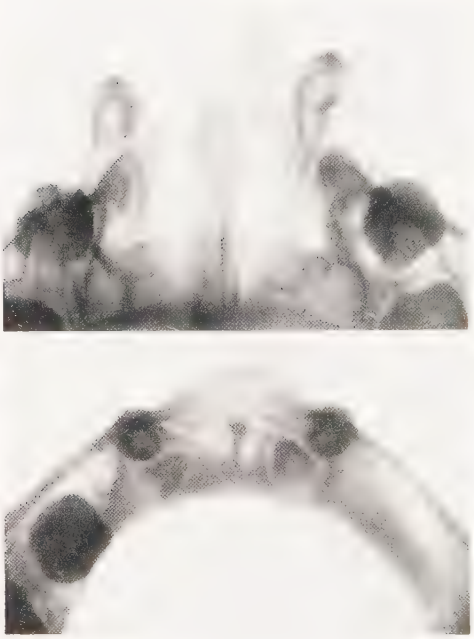


Abb. 5. Kind Fall 2. Intraorales Aufbißröntgenogramm mit Hypodontie im Milch- und bleibenden Gebiß

Die *Haare* fühlen sich sehr zart an, sind dicht, aber kurz und lassen sich büschelweise ausziehen. Bei normalem bis üppigem Haarwuchs in der Familie fällt die Hypotrichie des Kindes auf. Mikroskopisch zeigen einzelne Haare die für *Pilitorti* charakteristischen Zeichen.

Am *Gebiß* findet man eine Hypodontie mit Zapfenzähnen (Abb. 5). Es fehlen im Milchgebiß am Oberkiefer der rechte 1. und 2. und der linke 1. Schneidezahn. Die Keime der Incisiven fehlen alle. Die Molaren erscheinen altersgemäß entwickelt und kräftig. Am Unterkiefer fällt links ein Zapfenzahn, offenbar der Caninus, im sonst zahnlosen Kiefer auf. Rechts ist ebenfalls nur der zapfenförmige Caninus zu erkennen sowie der 4. Zahn. Beim bleibenden Gebiß sind nur die Keime der beiden Canini angelegt.

Die *Ohren* sind abstehend und plump. Das Gehör ist intakt.

Die *Augen* sind in Stellung und Beweglichkeit regelrecht, die Tränen-Nasenwege normal, der Bulbus in allen Anteilen ohne Besonderheiten, der Visus beiderseits nicht eingeschränkt.

Am *Rumpf* und an den inneren Organen fehlen krankhafte Befunde.

An den *Extremitäten* fällt eine Schlaffheit und deutliche Überstreckbarkeit der Ellenbogen und Kniegelenke auf. Das Kind hat ausgesprochene Genua valga, außerdem, vor allem bei Belastung auffallend, Pedes valgi et plani.

An beiden Daumen und Zeigefingern bestehen Nagelanomalien in Form von längs verlaufenden groben Rillen bei aufgefasertem, distalem Nagelende, vor allem am rechten Daumen.

Röntgenbefunde, Blutbild und serologische Befunde entsprachen der Norm. Eine Traubenzuckerbelastung nach Staub-Traugott ließ keine diabetischen Manifestationen erkennen. Histologische Untersuchungen wurden nicht gestattet.

Epikrise

Es handelt sich um ein 4 Jahre altes Mädchen, das aus einer konstitutionell schwer belasteten Familie stammt. Außer einem Diabetes

und Trunksucht kommen in der väterlichen Familie Lippenspalte und Wolfsrachen mit Hypodontie bei der Großmutter vor. In der mütterlichen Familie finden sich Frühgeburtlichkeit und Zwillingsgeburten bei erhöhter Infektbereitschaft. Bei dem zu früh geborenen, untergewichtigen Kind, das schwerste Aufzuchtschwierigkeiten macht, tritt die Zahnung verspätet und unvollständig ein. Außer der Hypodontie finden sich weitere Zeichen der kongenitalen e. D. von anhydrotischem Typ, besonders Hypotrichie mit Pili torti und Nagelveränderungen; Pigment- und Skeletschäden fehlen.

Abb. 6. Kind Fall 3. Satyrohren und wulstige Lippen sowie angedeutete antimongoloide Augenstellung

Fall 3. Rainer H., geb. am 28. 6. 44, kommt wegen eines akuten Infektes der oberen Luftwege und zur zahnärztlichen Versorgung.

Familienanamnese. In der Sippe sind keine wesentlichen Krankheiten, Erbkrankheiten oder Hinweise auf Zahnschäden bekannt.

Aus der *Schwangerschafts*-Anamnese erfahren wir, daß die 27jährige Mutter im 3. Schwangerschaftsmonat eine hochfieberhafte, grippale Erkrankung hatte. Die Entbindung verlief termingemäß und komplikationslos.

Eigene Anamnese. Das 3200 g schwere Neugeborene hat sich ständig gut entwickelt. Im ersten Trimenon fielen beiderseits angeborene Klumpfüße auf, die im 3. Lebensjahr operativ behandelt wurden. Außer Masern und Varicellen war das Kind nicht krank. Die Mutter gibt an, daß Rainer kaum schwitzt. Nur bei Überanstrengung und Aufregung ist etwas Schweiß in der Achselhöhle festzustellen. Mit $1^1/_2$ Jahren sollen 2 Milchzähne im Oberkiefer durchgebrochen sein. Mehr Zähne hat das Kind nie gehabt. Die jetzigen bleibenden Zähne sind mit 8 Jahren durchgebrochen.

Befund des Kindes. 11jähriger, kräftiger, altersgemäß entwickelter, intelligenter und gepflegter Junge, der etwas trippelnd und ungeschickt läuft.

Die *Haut* ist insgesamt trocken und schuppt etwas. An beiden Beinen einschließlich der mittleren Oberschenkelpartien findet sich ein typischer Lichen pilaris, an Knie und Ellenbogen Schuppenauflagerungen wie bei einer Ichthyosis vulgaris. Ein Schwitzversuch verlief negativ.

Kopf. Kräftig vorspringende Frontalhöcker bei eingesunkener Nasenwurzel, die breit erscheint. Stirn relativ hoch. Es fällt eine angedeutete antimongoloide Augenstellung auf (Abb. 6).

Die *Lippen* sind kräftig, muskulös, etwas vorgewölbt.

Die *Zunge* ist groß und lang.

Die *Haare* des Kopfes sind dicht, hellblond, an den Enden aufgesplittert. Sie erscheinen mikroskopisch flach, pigmentarm und dünn. Pili torti fehlen.

Die *Ohren* sind im Sinne eines Satyrohres abstehend, nach oben zipfelig ausgezogen, relativ groß.

Am *Gebiß* fällt der fehlende Alveolarfortsatz am Unterkiefer bei fast rechtwinkligem Kieferwinkel mit ausgesprochener Spina mentalis auf. Es ist lediglich der linke untere Caninus des bleibenden Gebisses zapfenförmig zu erkennen. Alle übrigen Zähne fehlen. Im Oberkiefer ragen 2 Canini hauerförmig hervor. Zahnkeime oder verlagerte Zähne lassen sich nicht nachweisen.

Die *Augen* sind in Stellung und Beweglichkeit normal. Die Tränen-Nasenwege lassen keinen krankhaften Befund erkennen. Die Vorderabschnitte, brechende Medien sowie Fundus, Papille und Macula sind in allen Teilen regelrecht. Der Visus ist beiderseits nicht eingeschränkt.

Der Rumpf und die inneren Organe entsprechen der Altersnorm.

Beide *Füße* sind leichte Klumpfüße, rechts etwas ausgeprägter als links. In der Längsrichtung beider Achillessehnen verläuft eine 20 cm lange Narbe. Die oberen Sprunggelenke sind versteift. Beide Unterschenkel ähneln den sog. Spatzenbeinen, da die Wadenmuskulatur kaum entwickelt ist.

Beide *Hände* sind zart und schmal. Die Nägel des Daumens und des Zeigefingers sind uhrglasförmig gebogen, spröde und hart. Sie brechen leicht ab.

Es fehlen alle weiteren röntgenologischen, hämatologischen, serologischen und neurologischen Krankheitszeichen.

Eine *histologische* Untersuchung der Haut durfte nicht durchgeführt werden.

Epikrise

Bei dem ersten, unehelichen Kind einer Landarbeiterin, die im 3. Schwangerschaftsmonat eine hochfieberhafte Erkrankung unklarer Art durchgemacht hatte, fällt die trockene, schuppende Haut mit Hyperkeratosen an Handflächen und Knieen auf. Das Kind kann nicht schwitzen. Außerdem hat es angeborene Klumpfüße sowie eine hochgradige Hypodontie im bleibenden Gebiß, bei dem nur die 3 Canini vorhanden sind. Ein Alveolarfortsatz oder verlagerte Zähne fehlen. Beide Ohren gleichen Satyrohren.

Es handelt sich also um die *anhydrotische Form* der e. D. in weniger ausgesprochener Manifestation. Bemerkenswert ist die gleichzeitige Fußmißbildung und eine mögliche Schwangerschaftsschädigung im 3. Embryonalmonat.

Fall 4—6. Familie G.: Aus dieser Familie konnten 8 Personen internistisch, ophthalmologisch und dermatologisch untersucht werden. Dabei fanden sich drei einwandfreie Merkmalsträger.

Familienanamnese. Der Vater der Kinder Jürgen, Hans-Gerd, Anneliese und Erna G. ist gesund. Krankheiten kommen in seiner Familie nicht vor.

In der mütterlichen Familie — die Mutter starb mit 49 Jahren an Magenkrebs — soll der Vater niemals Zähne gehabt haben. Seine Haare waren struppig und hart und schon in der Jugend sehr kümmerlich und spärlich. Bei den 4 Brüdern der Mutter sollen die Zähne gut gewesen sein, bei jedem jedoch seit der Geburt einige Frontzähne gefehlt haben. Drei Schwestern der Mutter waren gesund.

Befund des Kindes Jürgen G. Sowohl die Schwangerschaftsanamnese als auch die eigene Vorgeschichte geben keine Anhaltspunkte für eine wesentliche Krankheit.

Jürgen wurde am 3. 2. 44 geboren und macht einen intelligenten, aufgeweckten, etwas zurückhaltenden Eindruck. Er ist groß, kräftig, 13 Jahre alt, 159 cm lang (Soll 149,5 cm) und 41,7 kg schwer (Soll 39 kg).

Die *Haut* ist überall glatt, gut durchblutet, im ganzen jedoch trocken. Der Junge schwitzt kräftig. An beiden Ohrmuscheln, besonders an den äußeren Rändern, die unregelmäßig und hart erscheinen, sind große, linsen- und erbsengroße Pigmentflecke, im *Gesicht* reichlich Sommersprossen zu sehen.

Kopf. Kräftiger, blonder Haarwuchs. Die einzelnen *Haare* sind zart, mikroskopisch schmal, pigmentarm und nicht gedreht. Augenbrauen sind nur im medianen Drittel vorhanden. Die Nase ist lang, kräftig, mit breitem Nasenrücken.

Am Unterkiefer fällt die Progenie auf. Dadurch erscheint die Oberlippe etwas kurz. Der Gaumen ist eher breit und flach. Am Ober- und Unterkiefer fehlen symmetrisch beide bleibenden Schneidezähne und beide Prämolaren, ebenso die 2. Molaren. Auf der Röntgenaufnahme des Gebisses lassen sich noch zwei impaktierte untere, offenbar seitliche Schneidezähne erkennen.

Die *Zunge* ist groß und rissig, sie ähnelt einer Lingua scrotalis.

Am *Rumpf* fällt ein tiefes Eingesunkensein der unteren Sternalpartien entsprechend einer Schusterbrust auf. Die Brustwirbelsäule ist stärker kyphotisch gekrümmt.

Die *Extremitäten* lassen auch röntgenologisch keinen wesentlichen krankhaften Befund erkennen. Lediglich sind beide 5. Finger recht klein, der rechte ist stark nach einwärts rundlich abgebogen.

Ophthalmologisch waren keine krankhaften Befunde zu erheben.

Hämatologisch und serologisch ließen sich keine Abweichungen vom Normalen feststellen.

Epikrise

13jähriger Knabe mit leichter Form einer e. D., bei der Hypodontie, Lingua scrotalis, Hypotrichie und geringe Veränderungen an der Haut der Ohrmuscheln vorkommen.

Fall 5. Der ältere Bruder des Kindes Jürgen G., *Hans-Gerd G.*, wurde am 12. 1. 42 geboren.

Befund des Kindes. Leicht debiler, ausgesprochen kräftiger und muskulöser Junge, mit dem schwierig Kontakt zu bekommen ist. Er hat nur 5 Schulklassen besucht und kann kaum schreiben.

Kopf. Üppiger Haarwuchs von hellblonden, trockenen, etwas spröden und zarten Haaren, die mikroskopisch keinen krankhaften Befund erheben lassen.

Ohren abstehend, groß, nicht verbildet, einige Pigmentflecken am äußeren Rande der Ohrmuschel.

Im *Gesicht* reichlich Sommersprossen.

Ophthalmologisch ohne krankhafte Befunde, normalsichtig.

Gebiß. Bleibendes Gebiß, *Oberkiefer:* Der laterale Incisivus und der 1. Prämolar rechts und links fehlen. Beide medialen Incisiven sind schmal und zapfenförmig, spitz zulaufend. Sie ähneln dem Caninus. Gaumen hoch und spitz. *Unterkiefer:* Links fehlen beide Incisiven und der 1. Prämolar. Rechts medialer Incisivus tonnenförmig mit halbmondförmig eingebuchteter Schneidekante sowie Zahnhalscaries. Darunter schiebt sich nach außen oben ein verkümmerter, sehr kleiner, offenbar 2. Incisivus hervor. Bis zum 2. Prämolaren fehlen die übrigen Zähne der rechten Seite. 5., 6. und 7. Zahn sind erhalten und entsprechen etwa der Norm.

Die *Zunge* erscheint groß, breit und ausgesprochen fleischig, etwa wie bei einem Myxödem und bietet an der Oberfläche mit ihren tiefen Furchen das Bild der Lingua scrotalis.

An den *Extremitäten* und den inneren Organen sind keine krankhaften Befunde zu erkennen.

An der *Haut* des Rückens fällt zwischen den Schulterblättern ein gut handtellergroßer, unregelmäßig begrenzter viteliginöser Depigmentationsbezirk auf. Symmetrisch liegt über beiden Schulterblättern ein etwa walnußgroßer depigmentierter Hautbezirk, er ähnelt einer Narbe. Die ihn bedeckende Haut ist ausgesprochen schlaff und atroph.

Beide *Hände* sind kräftig und wohlgebildet, ebenso die Nägel. Die Nägel beider Großzehen zeigen quere Riffelung und sind an ihren distalen Enden unregelmäßig aufgefasert, hart und spröde.

Epikrise

15jähriger, leicht debiler Knabe mit schwerer Hypodontie, abstehenden Ohren, Lingua scrotalis, Nagelmißbildungen und Pigmentflecken sowie symmetrischen Depigmentierungen der Haut.

Befund der *Anneliese G.*, geb. am 4. 3. 32 (Schwester von Jürgen und Hans-Gerd G.):

Es lassen sich weder klinisch noch röntgenologisch wesentliche krankhafte Befunde erkennen.

Fall 6. Befund der *Erna G.*, geb. am 1. 10. 30 (2. Schwester von Jürgen und Hans-Gerd G.):

Auch sie zeigt phänotypisch keine sicheren krankhaften Befunde oder Zeichen der e. D. Das Haar ist etwas struppig. Außerdem fällt die kleine Oberlippe mit deutlicher Progerie auf.

Sie ist mit einem gesunden Mann aus einer gesund erscheinenden Familie verheiratet. Aus dieser Ehe stammen 2 Kinder:

Ein 5jähriger Junge, Dieter K., der keinen krankhaften Befund bietet. Seine 2. und 3. linke Zehe sind jedoch bis auf das Endglied zusammengewachsen. Am Unterkiefer besteht eine gut $^1/_2$ cm breite Lücke zwischen den beiden medialen Milchschneidezähnen. Das übrige Gebiß ist intakt.

Sein jüngerer, jetzt 4 Wochen alter Bruder zeigt vorläufig keine Krankheitszeichen. Es fällt vielleicht die eingesunkene Nasenwurzel sowie ein ungewöhnlich hoher, spitzer Gaumen auf. Röntgenaufnahmen wurden nicht gestattet.

Ophthalmologisch ließ sich bei der ganzen Familie gar kein krankhafter Befund erheben.

Die übrigen außerhalb wohnenden Familienangehörigen waren nicht erreichbar.

Epikrise

In der Familie G. kommt bei einem großen Teil der untersuchten männlichen Familienmitglieder eine leichte Form einer hereditären e. D. vor. Ihre wesentlichsten Symptome sind Hypodontie mit Zapfenzähnen und großem Diastema mediale, Nagelveränderungen, Pigmentanomalien im Sinne von Anetodermien, Syndaktylien und Schwachsinn; bei allen fallen die etwas vorspringenden Stirnhöcker und der flache Hinterkopf auf. Die untersuchten weiblichen Familienangehörigen sind

erscheinungsfrei. Oligodontien werden bei den Großeltern und Onkeln mütterlicherseits angegeben.

Fall 7. Das Kind *Gothild S.*, geb. am 16.8.36, wurde uns mit 15 Jahren wegen seiner multiplen Mißbildungen eingewiesen.

Familienanamnese. Eine Schwester der Mutter soll wegen einer Schilddrüsenerkrankung „ständig aufgeregt" sein. Andere Krankheiten. Anomalien oder Diathesen sind in der Familie und Sippe nicht bekannt.

Drei Geschwister des Kindes sind gesund.

Eigene Anamnese. Seit der Geburt (Geburtsgewicht 2700 g) entleert sich aus einer Fistel am Ansatz des linken M. sternocleidomastoideus „häufig einmal" eine klare oder eitrig-gelbe Flüssigkeit (1947 operativ geschlossen). Das Kind war stets schwächlich. Mit 11 Monaten wog es erst 6500 g. Im Alter von $1^1/_2$ Jahren soll noch der Ohrknorpel gefehlt haben. Mit 6 Jahren wog das Kind 17 kg. Die ersten Zähne bekam es mit 7 Monaten. Erst im Alter von 4 Jahren wurde es bettrein. Wegen einer starken Hyperplasie der Rachen- und Gaumenmandeln waren im 10. Lebensmonat und mit $6^1/_2$ Jahren Tonsillotomien notwendig. Später hatte es Masern, Scharlach und Nasendiphtherie. Es soll niemals ohne Schnupfen sein. Mit 9 Lebensjahren machte es eine perforierte Appendicitis mit Peritonitis und Relaparatomie durch, da 1 Jahr lang eine Kotfistel bestand.

In den letzten Monaten sieht das Kind schlechter, weshalb es in die Universitäts-Augenklinik kommt.

Abb. 7

Abb. 8

Abb. 7 u. 8. Kopf des Kindes Fall 7

Befund des Kindes (Abb. 7–8). Sehr kleines, zartes, intelligentes und freundliches Mädchen, das klare und treffende Antworten gibt. Länge 119 cm (Soll 160 cm), Gewicht 23,5 kg (Soll 50,6 kg), Kopfumfang 47 cm.

Haut im ganzen trocken, am Stamm, Gesicht und an den Extremitäten liegen kleinfleckige, bis zu linsengroße, etwa netzartig angeordnete, wie Pigmentflecke

aussehende Hautveränderungen. An den seitlichen Thoraxpartien werden sie bis zu zehnpfennigstückgroß und sind mit Pigmentflecken durchsetzt. Im Bereiche der Wangen beiderseits Teleangiektasien, vor allem im Bereiche der Ohrmuschel und circumoral. Ähnliche Veränderungen sind am Gesäß zu sehen. An der Beugeseite beider Beine finden sich bis zu pfennigstückgroße Bezirke atropher Haut, in denen die Haut besonders schlaff, fast bläschen- oder cystenförmig erscheint. Daneben liegen bis zu linsengroße Pigmentflecken. Es dürfte sich also um eine kongenitale Hautatrophie, die zum Teil diffus angeordnet ist, handeln (sog. *Anetodermia cutis maculosa:* Universitäts-Hautklinik Greifswald, Direktor Prof. Dr. S. Bommer).

Kopf. Angedeutetes Vogelgesicht, im ganzen etwas mikrocephal aussehend mit stark vorspringender Nase, fliehendem, kleinem Kinn und steil abfallendem Hinterhaupt. Im Bereiche des Haarwirbels bräunlich pigmentierte, haarfreie, markstückgroße, kreisrunde Partien. Die Mundwinkel sind etwas nach unten-außen gerichtet. Die Ohren sind groß, abstehend mit Darwinschem Höcker. Das ganze Bild erinnert sehr an eine „mandibulo-faciale Dysostosis".

Bleibendes *Gebiß.* Sehr schadhaft, cariös, mit hohem, spitzem Gaumen und Engstand der Frontzähne. Rechts fehlender erster Incisivus, der auch im Milchgebiß gefehlt haben soll. Auf dieser Seite fehlt auch der Caninus. Im Unterkiefer liegt zwischen den bei nach außen oben abgedrängten 2. Incisiven eine breite Lücke. Mittlere Schneidezähne waren auch im Milchgebiß niemals vorhanden. Der 1. Prämolar links ist im Röntgenbild als impaktiert zu erkennen. Rechts ist an der Stelle des 1. Molaren, der ebenfalls nie vorhanden gewesen sein soll, eine cystoide Aufhellung im Unterkiefer-Röntgenbild zu sehen.

Augen. Beiderseits äußerlich reizlos. Stellung: Strabismus divergens oc. dext. mit Tieferstellung rechts. Beweglichkeit: Beiderseits Abduktion eingeschränkt. Konvergenzvermögen nicht vorhanden. Schielwinkel: 12°. Vorderabschnitt und brechende Medien regelrecht. Fundus: Beiderseits Papillenbegrenzung unscharf, bei geringfügiger Prominenz (unter 1 D.). Das Sehvermögen ist für die Ferne rechts geringfügig eingeschränkt, links normal; für die Nähe beiderseits normal. Ein beidäugiger Sehakt besteht nicht.

Hals. Geringe Schwellung der Kieferwinkeldrüsen. An der linken Halsseite etwa im Verlaufe des m. sternocleidomastoideus etwa 6 cm langer, 0,5 cm breiter, wurstförmiger, weicher, kaffeebrauner Tumor. An seinem unteren Ende ist eine kleine (eingezogene Narbe zu erkennen. Er gleicht einem Naevus vasculosus (Stelle der ehemaligen Kiemengangsfistel).

Der *Thorax* ist lang und schmal. Die rechte Clavicula steht in ihrem acromialen Anteil steil nach vorne. Sie ist etwas schmaler als die linke, die das Sternum nicht ganz zu erreichen scheint.

Abdomen. Abnorm schlaffe, weit eindrückbare Bauchdecken mit medianer Laparatomienarbe und einem Nabelbruch von etwa Fingerkuppengröße. Leber und Milz sind nicht vergrößert. Inguinalhernie rechts, die für Kleinfingerkuppe eingängig ist.

Extremitäten erscheinen lang und schmal, fast arachnodaktyl.

Hände. Am linken kleinen Finger fehlt der Nagel. Der Finger selbst ist klein und wurstförmig. Der 2. und 3. Finger sind fast krallenförmig, etwas nach plantar gebogen. Der 4. Finger ist mehr als die übrigen in allen Gelenken luxier- und überstreckbar. Die Nägel erscheinen hier intakt und unauffällig. An der rechten Hand fehlt der 4. Finger und der entsprechende obere Metatarsusanteil (s. Abb. 9). Im Röntgenbild beider Hände fällt außerdem an den Endgliedern der Finger, besonders rechts am 2. und 3. eine unregelmäßige Ausfransung des knöchernen

Endgliedes auf, etwa wie bei der Engelmannschen Krankheit. Der 4. Metacarpalknochen ist sehr klein; sein distales Ende fehlt.

Füße zeigen beiderseits Syndaktylien. Links liegt eine schwere Form eines Knick-Plattfußes mit knöcherner Fixation im unteren Sprunggelenk vor. Die 3. Zehe ist bis zum distalen Metacarpalknochen gespalten. Die 4. Zehe fehlt, die Großzehe ist nach plantar gekrümmt, aber streckbar. Am rechten Fuß finden sich Syndaktylien zwischen der 1. und 2. sowie zwischen der 3. und 4. Zehe. Über dem Grund-

Abb. 9. Röntgenbild der Hände des Kindes Fall 7 (s. Text)

gelenk der 1. Zehe liegt ein kirschgroßer Clavus. Die Zehennägel der 1. und 2. sind ebenso wie die der 3. und 4. Zehe voneinander getrennt, etwas längsgeriffelt, sonst aber unauffällig.

Klinisch fanden sich keine weiteren Besonderheiten. Serologische, blutchemische und hämatologische Untersuchungen entsprachen der Norm.

An der Wirbelsäule deckte die Röntgenaufnahme eine Spina bifida des Bogenfortsatzes am letzten Lendenwirbel und eine ventrale Spalte des letzten Halswirbels auf. Die rechte Clavicula war wesentlich zarter und schmaler als die linke. In ihrem acromialen Anteil erreichte sie nicht ganz die Schulterhöhe (s. Abb. 10).

Epikrise

Es handelt sich bei diesem Kind am ehesten um eine e. D., die aber außer den ektodermalen auch viele Zeichen einer mesodermalen Schädigung trägt und eine Übergangsform zur Dysostosis cleido-cranialis, teilweise auch mandibulo-facialis darstellen könnte. Bei der Geburt fiel ein Fruchtwassermangel auf. Das Krankheitsbild setzt sich zu-

sammen aus schweren Hautveränderungen, einer Kiemengangsfistel am Hals, Strahlenmißbildungen an Händen und Füßen und Gebißfehlern. Haarveränderungen fehlten. Ophthalmologisch lag ein rechtsseitiger Divergenzstrabismus mit geringem Tiefstand rechts vor. Ob die Papillenveränderungen als ein Rest nach einer Stauungspapille oder als

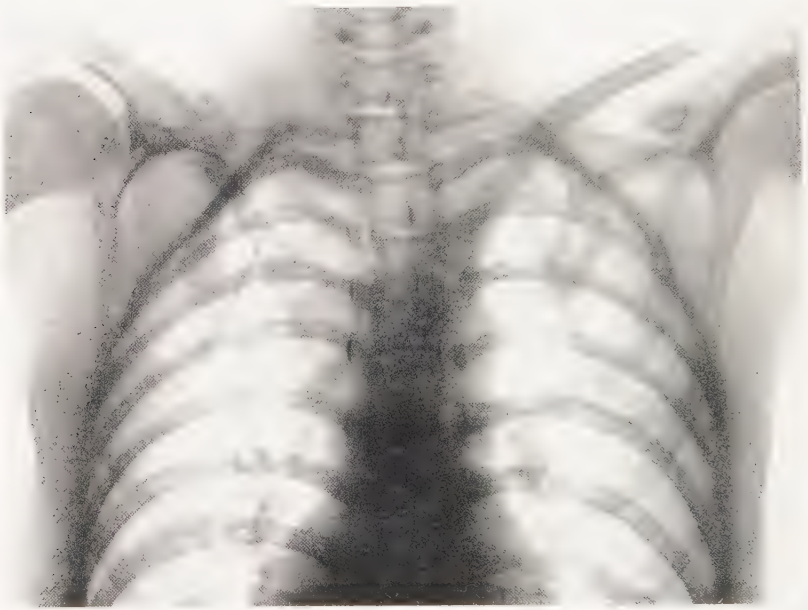


Abb. 10. Thoraxröntgenogramm des Kindes Fall 7 mit Hypoplasie der rechten Clavicula

ein abartiger Befund im Rahmen der angeborenen Mißbildung zu beurteilen sind, läßt sich nicht mehr sicher entscheiden.

Diskussion

Bei den beschriebenen, zur kongenitalen e. D. gehörigen Symptomen sind die typischen Zeichen an Haut, Haaren, Nägeln, am Gebiß und an den Augen stets mehr oder weniger ausgeprägt zu finden. Die Kinder sehen sich durch die Gleichförmigkeit ihrer Gesichtszüge mit der zentralen, perioralen Gesichtsblässe, den vorspringenden Tubera frontalis, den aufgeworfenen Lippen, der massigen Sattelnase, dem weiten Augenabstand und der Oligodontie recht ähnlich.

Soweit uns die Literatur zugänglich war, sind keine Fehlbildungen der tränenableitenden Wege bei e. D. erwähnt, obgleich isolierte Hemmungsmißbildungen dieser Organe häufig publiziert worden sind. Dabei ist ein membranöser Verschluß der Tränenpunkte von der Nichtkanalisierung der Anlage zu unterscheiden. Bei nicht oder nur zum Teil

durchgeführter Kanalisation der Tränen-Nasenwege müßte die Entwicklungshemmung erheblich früher stattgefunden haben. Sie weist somit auf die Entstehungsperiode des Fehlers hin.

Eine derartige Mißbildung liegt bei dem Kind 1 vor. Sie ist im Zusammenhang mit der e. D. und Pili torti hier erstmalig beschrieben worden.

Bei den Kindern 2 und 3 sowie bei der Familie G. (Kind 4—6) sind die Gebißmißbildungen das hervorstechendste Merkmal. In einem Fall sind sie wiederum mit dem Vorkommen von Pili torti kombiniert.

In den Familienanamnesen fällt eine fragliche Schwangerschaftsschädigung im 3. Embryonalmonat durch einen hochfieberhaften Infekt der Mutter auf (Kind 3), andererseits läßt sich aber in der Familie (Kind 2) eine Entwicklungshemmung im Bereiche der primären Mundhöhle nachweisen. Bei der Großmutter des Kindes äußerte sie sich als Wolfsrachen und Anodontie. Beim Großvater sind eine Psychopathie und Diabetes mellitus als schwere Konstitutionsanomalien angegeben.

Man gewinnt so den Eindruck, daß idiotypische ebenso wie auch peristatische Faktoren hier eine ursächliche Rolle spielen können, wobei vorläufig immer noch die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Erbschadens am größten ist.

Die mögliche embryopathische Genese des Falles 3 verliert erheblich an Beweiskraft, da die Umgebungs- und Sippenkontrolle nicht möglich war. Ebenso läßt sich für die von anderen Autoren erwähnten, angeblich embryopathisch bedingten e. D. der Nachweis eines Keimschadens nicht mit Sicherheit erbringen. Anhaltspunkte für das Vorliegen einer intrauterinen Infektion mit Toxoplasmose, Listeriose, Lues usw. sowie für endokrine Störungen fehlen. Vor allem müssen die Befunde bei der Familie G. an die sicher weit häufiger vorkommenden „formes frustes" und Manifestationsschwankungen erinnern. „Als Ursache solcher Manifestationsschwankungen ist in vielen Fällen Polyidie (Vielanlagigkeit) anzunehmen, die einen sehr unregelmäßigen Erbgang und selbst bei dominanter Vererbung nur selten familiäre Häufung bedingen kann. Der geschlechtsbegrenzte Erbgang, z. B. auch der *Incontinentia pigmenti* deutet auf eine Form der Polyidie hin" (Siemens, zitiert nach Undeutsch).

Der letzte Krankheitsbericht des Kindes Nr. 7 wurde als Beispiel für die vielschichtigen Berührungsflächen der Ektoderm- mit anderen Keimblattschäden ausgewählt. Bei diesem Kind liegt weniger eine „multiple Abartung" im strengen Sinne als fest umrissener Formenkreis als vielmehr ein Konglomerat verschiedenster schwer einzuordnender Fehl- und Mißbildungen vor. Die Spaltbildungen am Achsenskelet, an den Extremitäten, die Hypoplasie der Mandibula und Clavicula sowie die Kiemengangscyste lassen an eine Dysostosis cleido-cranialis,

eventuell auch an eine mandibulo-faciale Dysostose denken. Allerdings fehlen die bei letzterer üblichen Ohrmißbildungen. Sehr auffällig sind dagegen die Hautveränderungen mit Nagel- und Augenanomalien.

Dieses Symptomenbild ähnelt in allen Teilen einem von E. J. Gallagher, M. E. MacGregor und M. Israelski beschriebenen. Sie schildern die Krankheit ihres Kindes als „*Chondrodystrophie* mit *ektodermalen Defekten*" im Sinne eines *Ellis van Creveld-Syndroms*.

Allerdings sind bei ihrem Kind die Zeichen einer Chondrodysplasie kaum vorhanden, während die übrigen Hauptsymptome, Polydaktylie, ektodermale Defekte, angeborene Herzfehler und Arthrogryphosis nachgewiesen werden konnten. Entsprechend den von E. J. Gallagher u. a. beschriebenen fehlen auch bei unserem Kinde einige Symptome, die ektodermalen Zeichen und Extremitätenmißbildungen sind aber vorhanden. An die Stelle der Syndaktylie tritt beim Ellis van Creveld-Syndrom die Polydaktylie. Für diese gilt der Satz von Ellis: „Similarly there are connecting links between syndactyly and polydactyly, though one is primarily a failure of differentiation and the other reduplication or excessive differentiation". Danach ließe sich also unser Fall als zum Ellis van Creveld-Syndrom gehörig darstellen. Wir möchten aber wegen des Überwiegens der ektodermalen Symptome und des eigentlich fehlenden chondrodystrophischen Anteiles empfehlen, die Krankheitsbilder dieser beiden Kinder sinnvoller der e. D. zuzuordnen, weshalb sie auch in diesem Zusammenhang mit angeführt wurden.

Die Befunde bei der „*kongenitalen ektodermalen Dysplasie*" und ihre Variationsmöglichkeiten sowie die differentialdiagnostischen Erwägungen erweisen, daß es sich hier um ein offenbar nicht seltenes Krankheitsbild handelt, zu dessen genauer Diagnostik das enge Zusammenarbeiten verschiedener Fachdisziplinen erforderlich ist. Die untersuchten Kinder mit ihren voneinander abweichenden Erscheinungbildern zeigen, daß bei ektodermalen Abartigkeiten mit und ohne Augenveränderungen an dieses Syndrom gedacht werden muß.

Zusammenfassung

An Hand von 7 Kindern werden die vielgestaltigen Symptome der „kongenitalen ektodermalen Dysplasien" als zu den „multiplen Abartungen" gehöriges Krankheitsbild besprochen. Die sehr seltene Kombination der ektodermalen Dysplasien mit Mißbildungen der Tränen-Nasenwege und Pili torti wird hervorgehoben. Bei einem Kind lassen sich die Zeichen einer gleichzeitig bestehenden, an Dysostosis cleidocranialis erinnernden Mischform mit ektodermaler Dysplasie finden. Neben dem nachgewiesenen dominanten Erbgang besteht die Möglichkeit peristatisch bedingter Phänokopien.

Literatur

Borelli, S.: Hautarzt **5**, 18 (1954). — Capper, A., and N. M. Bekir: Academy of pediatries Philadelphia, Oct. 11, 1935. — Ellingson, R. J.: Pediatrics **38**, 191 (1951). — Felcher, Z.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **49**, 410 (1944). — Franceschetti, A.: Dermatologica (Basel) **106**, 129 (1953). (Literatur). — Friedrich, H. C., u. R. Seitz: Dermat. Wschr. **1955**, 277. — Gallagher, E. J., M. E. MacGregor and M. Israelski: Arch. Dis. Childh. **28**, 14 (1953). — Gasteiger, H.: Klin. Mbl. Augenheilk. **119**, 644 (1951). — Gregory, I. D. R.: Brit. J. Ophthal. **39**, 44 (1955). Hiebett, J. M., and J. Garland: New Engl. J. Med., April 12, **1934**. — James, Th.: Acta paediatr. (Uppsala) **41**, 229 (1952). — Klingmüller, G., u. Joh. J. Kirchhof: Hautarzt **5**, 351 (1954). — Lischer, B. E.: J. Amer. Deu.t Ass. Sept. **1934**, 1663. — Lowenburg, H., and E. Grimes: Amer. J. Dis. Childh. **63**, 357 (1942). — Mannkopf, H.: Habil.-Schr. Greifswald 1957. – Nordeck, B. v.: Mschr. Kinderheilk. **101**, 381 (1953). — Rinvik, R., u. A. Syrist: Norske Tannlaegeforen Tid. **49**, 237 (1939). — Sarnat, B. G., and A. G. Brodie: Amer. J. Dis. Childh. **86**, 162 (1953). — Steadman, St. J.: Brit. dent. J. **1953**, 264. — Undeutsch, U., W. Undeutsch u. P. Scheidt: Z. Kinderheilk. **74**, 484 (1954). — Weber, G.: Ref. Mschr. Kinderheilk. **99**, 193 (1951). — Weyers, H.: Z. Kinderheilk. **74**, 468 (1954). — Wilky, W. D., and G. H. Stevenson: Canad. Med. Ass. J. **53**, 226 (1945).

Doz. Dr. H. Mannkopf,
Universitäts-Kinderklinik, Greifswald, Soltmannstr. 15

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 662—666 (1958)

Aus der Universitäts-Augenklinik Rostock (Direktor: Prof. Dr. Comberg)

Phlebolithen in der Orbita

Von

G. Hager

Mit 5 Textabbildungen

Phlebolithen kommen in der Orbita nur sehr selten vor. Eine solche Beobachtung ist nur wenige Male, m. W. 5mal, beschrieben worden. Burnett berichtete 1897 über einen Venenstein in einer Conjunctivalvarice. Geistreich beschreibt 1932 röntgenologisch nachgewiesene Phlebolithen in einer Orbita bei intermittierendem Exophthalmus infolge intraorbitaler Varicenbildung. Außerdem sind Fälle dieser Art von Campos, von Dudinov und von Calmettes und Deodati veröffentlicht worden. Den bisher bekannten Fällen können wir einen weiteren hinzufügen. Unserer Diagnose liegen charakteristische röntgenologische und histologische Befunde zugrunde; damit stellt dieser Krankheitsfall — soweit uns bekannt — den ersten röntgenologisch und histologisch gesicherten Fall von Phlebolithen in einer Orbita dar, der im deutschen Schrifttum veröffentlicht wird.

Venensteine sind verkalkte organisierte Thromben. Im Anfangsstadium entstehen nach Ribbert durch Abscheidung aus dem Blut auf die Intima wandständige Thromben, deren Hauptbestandteile Fibrinmassen sind. Durch weitere Anlagerungen außen, Schicht auf Schicht, kommt es zum Größenwachstum und zur Bildung der später als charakteristisch geltenden konzentrischen Schichtung. Die bindegewebige Organisation geht vor allem dicht unter der Oberfläche vor sich und hält sich im wesentlichen an die bestehende konzentrische Anordnung. Die Bindegewebsdurchwachsung ist besonders in der Randzone sehr dicht; das Zentrum dieser wandständigen, also nicht frei im Gefäßlumen schwebenden Kugelthromben wird häufig durch eine Masse ohne auffallende Struktur gebildet. Der bindegewebigen Organisation folgt die Verkalkung, die zentral beginnt und nach außen fortschreitet; es verkalken nur organisierte Gewebselemente. Die Einlagerung der kalkhaltigen Salze erfolgt nicht in das lebende, sondern in das aus Mangel an Ernährung abgestorbene oder kaum noch lebensfähige Gewebe. Nach völliger Verkalkung können sich die Steine ablösen und dann frei im Venenlumen gefunden werden. Die Bindegewebszellen gehen zugrunde, aber die konzentrisch gefaserte Grundmasse bleibt erhalten. Noch Jahre später findet man nach Entkalkung in der faserigen Grundsubstanz die

spaltförmigen Lücken, in denen früher die Zellen lagen. Während also RIBBERT auf Grund vieler Beobachtungen der Ansicht ist, daß die Entstehung von Phlebolithen sich aus wandständigen, nicht frei im Gefäßlumen sich befindenden Thromben vollzieht, sind STAEMMLER u. a. der Meinung, daß Phlebolithen aus von der Venenwand losgelösten, durch Rotation im strömenden Blut kugelig geformten weißen Thromben

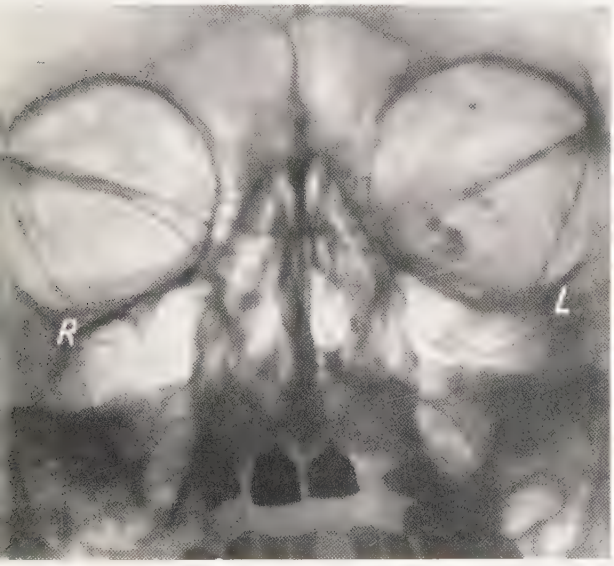


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 1 u. 2. Zwei Röntgen-Bilder unserer Patientin, p.a.- und seitliche Schädelaufnahme, die etwa 10 Phlebolithen in der linken Orbita erkennen lassen

entstehen, die dann eintrocknen und verkalken und sekundär wieder adhärent werden können.

Der Nachweis der Phlebolithen geschieht im allgemeinen röntgenologisch. Die Venensteine erscheinen als kreisrunde oder ovale, bis zu bohnengroße, scharf konturierte, schattendichte Gebilde. Ihre Lage ist regellos, perlschnurartig oder gruppenförmig; ihre Struktur erweist sich teils als homogen, teils als zirkuläre Schatten, in einigen Fällen mit zentraler Aufhellung, in anderen Fällen mit intensiverer Schattendichte im Zentrum. Die verschiedenen Bilder entstehen durch unterschiedlichen Kalkgehalt in den einzelnen Schichten der Steine. Die erste röntgenologische Darstellung von Phlebolithen ist m. W. von FRAENKEL. Er wies nach, daß die Ursache der röntgenologisch verschiedentlich zu findenden „Beckenflecke" Phlebolithen sind. Später sind derartige Schattenbildungen außer im Bereich des Beckens in der Milz sowie in subcutanen kavernösen Hämangiomen beschrieben worden.

Abb. 3. Histologisches Bild eines exstirpierten Phlebolithen. Diese Übersichtsaufnahme läßt die charakteristische konzentrische Schichtung erkennen. Das Zentrum zeigt keine besondere Struktur

Nachfolgend bringen wir den von uns beobachteten Krankheitsfall:

Eine 55jährige Patientin wurde uns wegen Orbitatumoren links überwiesen. Patientin gab an, seit etwa dem 25. Lebensjahre sei das linke Auge zeitweilig stark hervorgetreten, besonders beim Bücken. Patientin habe dann auch gelegentlich Schmerzen in der ganzen linken Kopfhälfte verspürt; eine vorausgegangene Verletzung sei nicht bekannt. Seit dieser Zeit etwa habe Patientin auch zeitweilig eine Knotenbildung am linken Unterlid tasten können. — Laut Überweisungsbericht wurde 1954 eine Probeexcision vom linken Unterlid durchgeführt; es habe sich um eine „bindegewebige Veränderung" gehandelt; genauer Bericht ist leider nicht mehr erhältlich. — Es bestand folgender Befund: Rechtes Auge in allen Teilen regelrecht. Linkes Auge: Lider normal geformt, zeitweilig waren ein oder zwei etwa erbsgroße, runde, sehr derbe Knoten, die aus der Orbita luxiert waren, durch die Lidhaut palpabel. Diese Tumoren waren sehr leicht verschieblich, nicht druckschmerzhaft und untereinander nicht eng zusammenhängend. Die Conjunctiva war unverändert, der Augapfel nicht dislociert, frei beweglich, er stand in leichter Divergenzstellung. Mit dem Hertelschen Exophthalmometer maßen wir beiderseits 15 mm Hornhautprominenz. Auch nach Provokationsversuchen, durch längeres tiefes Heraushängenlassen des Kopfes aus dem Bett konnte kein Hervortreten des linken Augapfels beobachtet werden. Der Bulbus selbst war ohne pathologische Veränderungen. Der Augeninnendruck war beiderseits normal. Der Visus betrug rechts mit Korrektur 5/7, links 5/25; es bestand eine Schielamblyopie. Gesichtsfeldaußengrenzen waren beiderseits nicht eingeengt; am Bjerrumschirm bestand ein regulärer Befund beiderseits. Bei der Piezometrie wurde beiderseits eine normale gleichgroße Eindrückbarkeit des Augapfels in die Orbita festgestellt.

Abb. 4. Wie Abb. 3, stärkere Vergrößerung. Rechts unten strukturlose Masse aus dem Zentrum des Phlebolithen

Bei der Röntgenuntersuchung stellten sich in der linken Orbita verteilt etwa zehn bis erbsgroße, scharf begrenzte, runde, schattendichte Gebilde dar, von denen einige konzentrische Schichtung erkennen ließen (Abb. 1 und 2). Das Foramen optici beiderseits und die Sella turcica waren o. B. Eine allgemeine röntgenologische Durchuntersuchung zeigte keinen weiteren Befund, insbesondere keinen Anhalt für Skeletveränderung. Durchuntersuchung in den anderen Fachkliniken ergab keinen weiteren pathologischen Befund; Blutuntersuchungen auf Toxoplasmose,

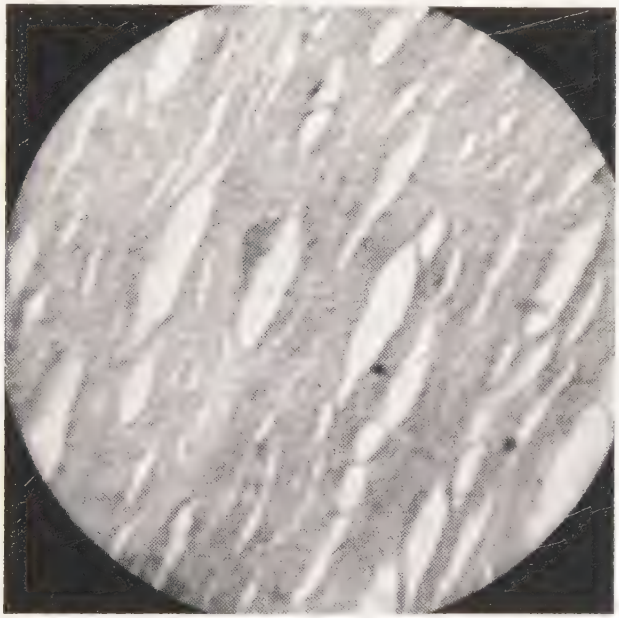


Abb. 5. Wie Abb. 3 und 4. Noch stärkere Vergrößerung der konzentrisch geschichteten faserigen Grundsubstanz mit vielen spaltförmigen Lücken, in denen früher die Bindegewebszellen lagen

Echinokokken, Trichinose, Leptospirose, Lues fielen negativ aus. Stuhluntersuchungen auf Wurmeier waren wiederholt negativ. Die biologischen Reaktionen waren regelrecht.

Einer dieser Tumoren wurde operativ vom unteren Bindehautsack aus entfernt. Er lag bindegewebig eingehüllt sehr beweglich im Orbitalgewebe. Die Entfernung gelang mühelos. Es trat dabei und danach keine stärkere Blutung auf. Makroskopisch handelte es sich um ein etwa kugeliges steinhartes Gebilde, das nur mit einem großen Messer und großer Kraftanwendung durchschnitten werden konnte. Die Schnittfläche ließ makroskopisch konzentrische Ringbildung erkennen. Der Tumor wurde mit Salpetersäure entkalkt. Die mikroskopische Untersuchung ergab: Konzentrisch geschichtete faserige Grundsubstanz mit vielen spaltförmigen Lücken. Das Zentrum zeigte keine besondere Struktur (Abb. 3—5). Mit der Feulgenschen Nuclearreaktion waren keine Zellkerne, auch keine Kerntrümmer im Tumorbereich nachweisbar.

Sowohl der röntgenologische als auch makroskopische und mikroskopische Befund sind für Phlebolithen charakteristisch.

Da keine besonderen Beschwerden bestanden, wurde eine weitere Behandlung der Patientin nicht für angezeigt gehalten.

Es handelte sich also um eine 55jährige Patientin mit etwa zehn röntgenologisch nachgewiesenen Phlebolithen in der linken Orbita. Der Anamnese nach bestand vor etwa 30 Jahren ein intermittierender linksseitiger Exophthalmus, als dessen Ursache jetzt nachträglich intraorbitale Varicenbildung angesehen werden muß. Jetzt waren keine varicösen Veränderungen intraorbital mehr nachweisbar. Ein durch Probeexcision entnommener Knoten bot makroskopisch und mikroskopisch das typische Bild eines Phlebolithen. Beide Augäpfel selbst waren ohne krankhaften Befund. Eine weitere Behandlung schien — da keine stärkeren Beschwerden bestanden — nicht angezeigt.

Zusammenfassung

Phlebolithen kommen in der Orbita sehr selten vor; sie stellen aus Fibrinabscheidung hervorgegangene, dann konzentrisch organisierte und darauf verkalkte Thromben dar. Der Nachweis von Venensteinen geschieht meistens röntgenologisch, wobei sie als kreisrunde oder ovale bis bohnengroße scharf konturierte schattendichte Gebilde, häufig mit einer erkennbaren konzentrischen Schichtung erscheinen.

Histologisch bestehen Phlebolithen aus einer konzentrisch geschichteten faserigen Grundsubstanz mit vielen spaltförmigen Lücken, in denen früher die Bindegewebszellen lagen. Das Zentrum der Steine läßt häufig keine besondere Struktur erkennen.

Den nur wenigen bisher in der Literatur beschriebenen Krankheitsfällen wird ein weiterer mit etwa 10 Phlebolithen in der linken Orbita bei einer 55jährigen Frau hinzugefügt. Die Patientin litt vor etwa 30 Jahren an einem intermittierenden Exophthalmus links, wahrscheinlich als Folge intraorbitaler Varicenbildung. Typische Röntgenaufnahmen und histologische Bilder werden demonstriert.

Literatur

Burnett, S. M.: Arch. Ophthal. (Chicago) **26**, No 2. Ref. Zbl. ges. Ophthal. **22**, 479 (1898). — Calmettes, et Deodatti: Bull. Soc. Ophthal. France **1949**, 298. Campos, R.: Arch. Ophthal. (Paris) **7**, 390 (1947). — Dudinov: Vestn. Oftal. **26**, No 1/2, 68 (1947). Ref. Fortschr. Augenheilk. **2**, 83 (1953). — Fraenkel: Sitzgsber. des Hambg. ärztl. Vereins 1906, S. 35. — Geistreich, C.: Klin. Mbl. Augenheilk. **88**, 773 (1932). — Ribbert, H.: Virchows Arch. path. Anat. **223**, 339 (1917). – Staemmler, M.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie von E. Kaufmann, Bd. 1, 1. Hälfte, S. 334. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1955.

Dr. med. Günter Hager, Rostock, Doberanerstr. 140,
Universitäts-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 667—679 (1958)

Aus der Universitäts-Augenklinik Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. H. Sautter)

Cystein als Strahlenschutz am Kaninchenauge

Von
W. Straub und G. Krause

Mit 5 Textabbildungen

Die ersten erfolgreichen Versuche einer chemischen Prophylaxe bei Säugetieren gegen Röntgenstrahlen stammen von Dale; Patt, Tyree, Straube u. Smith; Smith, Patt, Tyree u. Straube, sowie Forssberg (1947—1950). Forssberg zeigte ferner, daß bestimmte chemische Präparate auch Bakterien zu schützen vermögen, wenn man sie vor der Bestrahlung dem Nährboden zusetzt. Seither haben sich zahlreiche Arbeiten, vorwiegend von radiologischer, gynäkologischer und internistischer Seite mit dem Problem des medikamentösen Strahlenschutzes befaßt, an dieser Stelle sei jedoch nicht näher darauf eingegangen.

Nach den bisherigen Erfahrungen erwiesen sich das Cystein und seine Derivate als diejenigen Substanzen, die das größte Strahlenschutzvermögen besitzen. Über den Wirkungsmechanismus ist noch nichts endgültig Sicheres bekannt. Es ist aber wahrscheinlich, daß der Cysteineffekt in engem Zusammenhang mit einer Reduktionswirkung auf inaktivierte Zellenzyme steht; ein Vorgang, der sich auch an pflanzlichen Strukturen beobachten läßt. Die Röntgenstrahlen ionisieren Wassermoleküle innerhalb der Zelle. Man nimmt an, daß das Cystein einen Teil dieser durch die Bestrahlung gebildeten Radikale abfängt, bevor diese mit lebenswichtigen Fermentsystemen der Zelle eine Reaktion eingehen. Während der Bestrahlung muß die strahlenschützende Substanz in der Zelle vorhanden sein. Diese Feststellung erscheint im Hinblick auf die unten besprochenen Versuche wichtig; wissen wir doch durch die histologischen Befunde von Rohrschneider u. a., daß die Röntgenstrahlen bei der Strahlenkatarakt primär an den Linsenepithelien angreifen. Niedermeyer konnte beim Kaninchen das Cystein etwa 50 min nach einer intravenösen Injektion von 20 mg/kg Körpergewicht im Kammerwasser nachweisen. Die Wirkung von Cystein und seinen Derivaten hält jedoch nur relativ kurze Zeit an; so verschwindet etwa 1 Std nach der Injektion Cysteamin aus dem Plasma.

Nach dem Abwurf der Atombombe auf Hiroshima wurde bei mehr als hundert Personen eine Katarakt als Folge der Strahleneinwirkung festgestellt (Schlaegel; Cogan, Donaldson u. Reese; Cogan, Martin u. Kimura; Cogan, Martin, Kimura u. Ikui; Tamura u. Mitarb.). Es sei in diesem Zusammenhang ferner daran erinnert, daß nach einmaliger Gesamtbestrahlung des Menschen mit 500 r der Tod eintreten kann (Duke-Elder). Die Minimaldosis für das Zustandekommen von Linsenschäden liegt nach bisherigen Erfahrungen offenbar bei 250 r, in Hiroshima wurde 1500 m vom Explosionszentrum

entfernt eine γ-Strahlenkonzentration von 473—202 r/cm² ermittelt (Larkin)!

Angesichts dieser Tatsachen gewinnt das Problem einer chemischen Strahlenprophylaxe auch für den Augenarzt unmittelbares Interesse. Bislang wurden jedoch von ophthalmologischer Seite zu diesem Thema nur verhältnismäßig wenige Beiträge geliefert; v. Sallmann u. Mitarb. haben die ersten Versuche solcher Art unternommen.

Nach einer Applikation von 1500 r entwickelte sich bei 12 von 14 Kaninchen im Verlauf von 14 Monaten eine Totalkatarakt. Ging dagegen der Bestrahlung eine intravenöse Injektion von 2 g Cystein voraus, so traten nach einer ebenso langen Beobachtungszeit lediglich umschriebene Linsentrübungen auf. Vor der Bestrahlung injiziertes Cystein verhinderte auch die Epilation. Nach subconjunctivaler Cysteininjektion blieb der Schutzeffekt geringer; nach der Bestrahlung vermochte sie die Kataraktentstehung nicht zu hemmen. — v. Sallmann hat an der Kaninchenlinse außer Cystein noch weitere Präparate auf ihre strahlenschützende Wirkung geprüft und auch bei Glutathion sowie Schwefelharnstoff über positive Ergebnisse berichtet.

McDonald verfolgte die Schutzwirkung von Cystein an der Hornhaut. In 4 Versuchsserien erhielten Kaninchen 1 cm³ einer 5—8%igen Lösung subconjunctival injiziert. $^1/_4$ und 1 Std danach wurden die Augen einer β-Bestrahlung ausgesetzt. Das 1 Std vorher injizierte Cystein verhinderte in allen Hornhautabschnitten die Entwicklung von Strahlenschäden.

Tansley verabreichte 5 Kaninchen 50 mg/kg Körpergewicht des Cysteinderivats Cysteamin intraperitoneal. Die rechten Augen der Tiere wurden vorher, die linken danach mit je 1500 r bestrahlt. 6 Wochen später fanden sich rechts in den unteren Rindenabschnitten von 4 Kaninchen umschriebene Trübungen, während die linken Linsen eine Totalkatarakt aufwiesen. In einem Fall war der Linsenbefund beiderseits identisch.

François und Beheyt behandelten 3 Kaninchenserien mit Strahlendosen zwischen 1500 und 2500 r. Die erste Serie erhielt Cysteamin intravenös, die zweite intravenös und in den Conjunctivalsack eingeträufelt, die dritte ausschließlich in den Bindehautsack instilliert. Bei den unbehandelten Kontrolltieren entwickelten sich zunächst Haut-, Bindehaut- und Hornhautveränderungen. 2—4 Monate nach dem Bestrahlungsbeginn entstanden zunehmende Linsentrübungen. Hatte dagegen eine intravenöse Injektion stattgefunden, so blieben die Hautveränderungen geringer oder sie fehlten ganz. Auch scheint die intravenöse Vorbehandlung mit Cysteamin die Entstehung der Linsentrübungen verzögert zu haben, dagegen blieb die Einträufelung in den Bindehautsack wirkungslos.

Voraussetzung für einen Schutzeffekt ist natürlich, daß eine ausreichende Konzentration des Präparates am Ort der Strahleneinwirkung vorhanden ist. Wir berichten im folgenden über eigene Tierversuche, die erstmals die Strahlenschutzwirkung am Auge nach der verhältnismäßig einfach und leicht durchzuführenden *subcutanen* Injektion[1] von Cystein[2] zum Gegenstand hatten. Es standen insgesamt 35 Kaninchen

[1] Die Experimente von Goldie, Tarleton und Hahn mit subcutan injiziertem Cystein bei Mäusen bezweckten die Bestimmung der Überlebungsrate.

[2] Das Cysteinpräparat Hormodyn stellten uns die Nordmarkwerke, Uetersen, zur Verfügung.

zur Verfügung. Ihr Alter lag um 9 Monate. Diese Erwähnung erscheint nicht unwesentlich, denn bekanntlich nimmt mit zunehmendem Alter die Strahlenempfindlichkeit ab.

Das Präparat wurde in 10%iger Lösung unter die Rückenhaut injiziert, die Dosierung erfolgte entsprechend dem Gewicht der Tiere (auf 1000 g Körpergewicht 0,5 g Cystein). Die Bestrahlung[1] erfolgte in ein oder zwei Sitzungen, das zeitliche Intervall zwischen der Cysteingabe und der Strahleneinwirkung wurde variiert; im einzelnen geben darüber Tabellen 1—6 Auskunft. Während der Bestrahlung blieb der Kopf der Tiere auf der Unterlage fixiert (Abb. 1). In den ersten 2 Monaten wurden die Kaninchen täglich, dann in etwas größeren Abständen untersucht. Berücksichtigt sind der im bestrahlten Gebiet aufgetretene Haarausfall, die Entstehung der Conjunctivitis, der Keratitis sowie der Katarakt.

Abb. 1. Kaninchen bei der Bestrahlung. Der Kopf ist mit Hilfe einer elastischen Binde auf der Unterlage fixiert

Serie 1. (Tabelle 1). K_1 und K_2 erhielten *wenige Minuten vor der Bestrahlung mit 1000 r* eine Cysteinmenge von 1,25 bzw. 1,3 g.

Tabelle 1. *Serie 1, Strahlendosis 1000 r, einzeitig gegeben*

Nr.	Cystein-dosis	Intervall Injektion-Bestrahlungsbeginn	Beginn der Epilation	Beginn der Conjunctivitis	Beginn der Katarakt	Totalkatarakt	Beobachtungszeit
	g	min	Tage	Tage	Tage	Tage	Tage
1	1,3	6	66	—	136	—	220
2	1,25	11	66	—	130	—	199
3	—	—	54		144	—	265

Ein sicherer Unterschied gegenüber dem nicht mit Cystein behandelten Kontrolltier (K_3) war weder im Hinblick auf die Epilation noch hinsichtlich des Zeitpunkts der Kataraktentstehung festzustellen. Wurde somit das Cystein unmittelbar vor der Bestrahlung gegeben, so zeigte sich keine Schutzwirkung. In allen Fällen blieb eine Conjunctivitis aus.

[1] Technische Daten: 0,5 Cu-Filter, 20 mA, 200 kV, 40 cm Focusabstand, Feldgröße 3,5 × 10 cm. Für die Durchführung sind wir Herrn Doz. Dr. Horst vom Strahleninstitut der Universität Hamburg zu Dank verpflichtet.

Wir sehen darin eine Bestätigung der unter anderem von Rohrschneider und in neuerer Zeit von Poppe, Cogan u. Donaldson hervorgehobenen Tatsache, daß die Linse strahlenempfindlicher ist als die Bindehaut.

Serie 2 (Tabelle 2). K_{4-8} bekamen *2 Std vor der Bestrahlung mit 1000 r* zwischen 1,2 und 1,47 g Cystein.

Tabelle 2. *Serie 2. Strahlendosis 1000 r, einzeitig gegeben*

Nr.	Cysteindosis	Intervall Injektion-Bestrahlungsbeginn	Beginn der Epilation	Beginn der Conjunctivitis	Beginn der Katarakt	Totalkatarakt	Beobachtungszeit
	g	Std	Tage	Tage	Tage	Tage	Tage
4	1,45	2	—	—	—	—	82
5	1,45	2	—	—	174	—	265
6	1,2	2	—	—	186	—	265
7	1,45	2	—	—	—	—	265
8	1,47	2	—	—	180	—	265
9	–	—	30	—	–	—	96
10	–	–	—	—	86	—	265
11	–	—	42	—	–	—	96

Ausschließlich bei den nicht mit Cystein behandelten Kontrolltieren K_9 und K_{11} entstand ein Haarausfall. Die Röntgenkatarakt[1] trat bei dem Kontrollkaninchen K_{10} über die Hälfte früher auf, als bei 3 von 4 ebenso lange beobachteten, vorher mit Cystein behandelten Tieren ($K_{5, 6, 8}$). Bei dem Cysteinkaninchen K_7 ist überhaupt keine Linsentrübung zustande gekommen.

Eine Epilation blieb also aus, die Röntgenkatarakt entwickelte sich erst später oder fehlte vollständig, wenn die Cysteinverabreichung 2 Std vor der Röntgenbestrahlung mit 1000 r erfolgt ist.

Serie 3 (Tabelle 3). Bei K_{12-20} fanden *2 Bestrahlungen mit je 500 r im Abstand von 1 Woche* statt. *2 Std vor jeder Bestrahlung* erhielten K_{12-17} zwischen 1,0 und 1,5 g Cystein. Hier betrug also bei gleicher Gesamtstrahlendosis wie in der Serie 1 und 2 die Menge des insgesamt verabreichten Cysteins das Doppelte.

Bei allen Tieren blieb das Haarkleid intakt. Eine leichte, wenige Tage anhaltende conjunctivale Injektion fiel bei dem Kontrolltier K_{18} auf. Während bei sämtlichen mit Cystein behandelten, teilweise über 10 Monate lang beobachteten Kaninchen dieser Serie (K_{12-17}) die Linsen

[1] Für die Beurteilung der Linsentrübungen fallen K_4 sowie die beiden Kontrolltiere K_9 und K_{11} wegen der zu kurzen Beobachtungszeit aus.

Tabelle 3. *Serie 3, Gesamtstrahlendosis 1000 r, zweizeitig gegeben*

Nr.	Cysteindosis	Intervall Injektion-Bestrahlungsbeginn	Beginn der Epilation	Beginn der Conjunctivitis	Beginn der Katarakt	Totalkatarakt	Gewichtszunahme	Beobachtungszeit
	g	Std	Tage	Tage *	Tage *	Tage	g	Tage *
12	2mal 1,0	2	—	—	—	—	755	317
13	2mal 1,2	2	—	—	—	—	600	79
14	2mal 1,3	2	—	—	—		345	317
15	2mal 1,2	2	—	—	—		650	272
16	2mal 1,3	2	—	—	—	—	950	272
17	2mal 1,5	2	—	-	—	—	1250	272
18	—	—	—	40	207	—	180	353
19	—	—	—	—	200	—	100	272
20	—	—	—	—	217	—	150	272

* Nach der 1. Bestrahlung.

klar blieben, entstand bei den 3 Kontrolltieren eine Röntgenkatarakt, ohne daß allerdings in der Berichtszeit die Durchtrübung vollständig geworden wäre.

Die vergleichende Betrachtung der Serien 1 und 2 mit diesem Versuch zeigt, daß auch die Quantität des verabreichten Cysteins eine Rolle spielt. Hier wurde die doppelte Cysteindosis bei der gleichen, in 2 Sitzungen gegebenen Gesamtstrahlenmenge verabreicht. Es trat keine Epilation und keine Röntgenkatarakt auf.

Während die Gewichtskontrollen sonst nichts Besonderes ergaben, wiesen in der Serie 3 die Cysteintiere eine Gewichtszunahme auf, die mindestens 345 g, bei den Kontrolltieren dagegen höchstens 180 g betrug. Dieser Befund sei lediglich notiert, ohne daß wir daran besondere Schlüsse knüpfen möchten. Immerhin zeigte sich hier eine interessante Parallele zu den Untersuchungen von Rosenthal, Goldschmidt u. Pickering, die bei Ratten ähnliche Ergebnisse ermittelten

Serie 4 (Tabelle 4). K_{21-23} wurden *wenige Minuten vor der Bestrahlung mit 2000 r* 0,9 oder 1,3 g Cystein verabreicht (Kontrolltier K_{24}).

Analog den Befunden der Serie 1 ließ sich hinsichtlich der Epilation, der Conjunctivitis, der Keratitis und der Kataraktentwicklung kein schützender Cysteineinfluß feststellen; die Linsen von K_{22} waren sogar früher total durchgetrübt als diejenigen des Kontrolltieres. Wie zu erwarten, traten die Linsentrübungen in dieser Serie zeitiger auf, als nach Bestrahlung mit 1000 r (Serie 1). Bei den genügend lange beobachteten Kaninchen (K_{22-24}) entstand eine Totalkatarakt (Abb. 2), sie blieb nach Einwirkung der halben Strahlendosis (Serie 1) aus. Ferner ergibt der Vergleich mit der ersten Serie, daß nach Bestrahlung

Tabelle 4. *Serie 4. Strahlendosis 2000 r, einzeitig gegeben*

Nr.	Cystein-dosis	Intervall Injektion-Bestrahlungsbeginn	Beginn der Epilation	Beginn der Conjunctivitis	Beginn der Katarakt	Totalkatarakt	Beobachtungszeit
	g	min	Tage	Tage	Tage	Tage	Tage
21	0,9	7	19	32	—	—	71
22	1,3	5	19	19	wegen zunehmender Keratitis nicht zu beurteilen	96	98
23	1,3	6	19	19	94	143	176
24	–	—	19	19	wegen zunehmender Keratitis nicht zu beurteilen	133	174

mit 2000 r die Epilation früher einsetzte. Sie verlief stärker und nachhaltiger. Hier entwickelte sich auch bei allen Tieren eine Conjunctivitis, in 2 Fällen mit nachfolgender Hornhauttrübung, die eine genaue zeitliche Bestimmung des Beginns der Linsentrübung verhinderte.

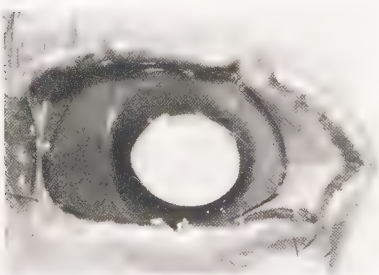


Abb. 2. K_{23}, linkes Auge, 162 Tage nach der Bestrahlung mit 2000 r und dieser wenige Minuten vorausgegangener Cysteininjektion. Völlige Durchtrübung der Linse

Serie 5 (Tabelle 5). K_{25-27} bekamen *2 Std oder etwas länger vor der Bestrahlung mit 2000 r* zwischen 0,95 und 1,05 g Cystein (Kontrolltier K_{28}).

Offensichtlich verzögerte das Cystein den Zeitpunkt der Kataraktentstehung: Bei dem Kontrollkaninchen waren die ersten Linsentrübungen bereits nach 53 Tagen, bei den Cysteinkaninchen dieser Serie[1] frühestens nach 86 Tagen festzustellen. Da das Kontrolltier nach 74 Tagen verendete, ist keine Aussage möglich, ob das Cystein auch hinsichtlich des Termins der völligen Trübung eine Wirkung ausgeübt hat.

Das Kontrollkaninchen erkrankte an einer zunehmenden eitrigen Conjunctivitis, die nach 22 Tagen exzessive Formen erreichte. Bei K_{25-27} entstand zwar auch eine Conjunctivitis, sie verlief bei K_{25} und K_{26} (Abb. 3) jedoch leichter als bei dem Kontrolltier, hatte andererseits bei K_{27} ebenfalls eine schwere Keratitis im Gefolge. Durch das Cystein wurde der Epilationsbeginn verzögert.

[1] Allerdings ließ sich bei K_{27} der genaue Zeitpunkt des Beginns der Linsentrübungen wegen des Hornhautbefundes nicht eindeutig bestimmen.

Tabelle 5. *Serie 5, Strahlendosis 2000 r, einzeitig gegeben*

Nr.	Cysteindosis	Intervall Injektion-Bestrahlungsbeginn	Beginn der Epilation	Beginn der Conjunctivitis	Beginn der Katarakt	Totalkatarakt	Beobachtungszeit
	g	Std	Tage	Tage	Tage	Tage	Tage
25	0,95	2	30	23	86	156	199
26	1,25	2,20	33	14	112	174	196
27	1,05	2,35	34	22 nach 50 Tagen heftige eitrige Conjunctivitis	wegen zunehmender Keratitis nicht zu beurteilen	164	198
28	—	—	21	20 nach 22 Tagen heftige eitrige Conjunctivitis	53	—	74

Nach mehrstündig vorausgegangener Cysteingabe fiel hier wie in Serie 2 eine verlangsamte Entstehung der Röntgenkatarakt auf. Der Vergleich dieser beiden Gruppen zeigt weiterhin die Rolle der Strahlendosis: Nach Bestrahlung mit 1000 r (Serie 2) kam keine totale Linsentrübung zustande, nach einer Strahlendosis von 2000 r ließ sich die Totalkatarakt durch das Cystein nicht verhindern. Dennoch zeichnete sich auch hier ein Cysteineffekt ab: Wurde das Präparat mindestens 2 Std vor der Bestrahlung gegeben (Serie 5), so lagen der Zeitpunkt der völligen Durchtrübung der Linse sowie der Epilationsbeginn später als bei denjenigen Tieren (Serie 4, K_{22} und K_{23}), die erst unmittelbar vor der gleichen Bestrahlung Cystein erhalten hatten. Während die rechtzeitige Cysteingabe vor der Bestrahlung mit 1000 r die Epilation verhinderte (Serie 2), war dies nach einer Strahleneinwirkung von 2000 r (Serie 5) nicht mehr der Fall.

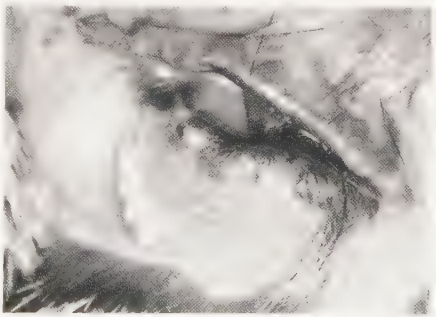


Abb. 3. K_{26}, rechtes Auge, 42 Tage nach der Bestrahlung mit 2000 r und dieser 2,20 Std vorausgegangener Cysteininjektion. Alopecie im Lidbereich mit büschelförmiger Haarinsel, geringe eitrige Sekretion der mäßig injizierten Bindehaut

Serie 6 (Tabelle 6). Bei K_{29-35} fanden *2 Bestrahlungen mit je 1000 r im Abstand von 1 Woche* statt. *2 Std vor jeder Bestrahlung* erhielten K_{29-33} zwischen 1,1 und 1,6 g Cystein.

Tabelle 6. *Serie 6. Strahlendosis 2000 r, zweizeitig gegeben*

Nr.	Cysteindosis	Intervall Injektion-Bestrahlungsbeginn	Beginn der Epilation	Beginn der Conjunctivitis	Beginn der Katarakt	Totalkatarakt	Beobachtungszeit
	g	Std	Tage*	Tage*	Tage*	Tage*	Tage*
29	2mal 1,1	2	—	—	—	—	180
30	2mal 1,6	2	21	—	179	—	274
31	2mal 1,4	2	22	—	177	—	272
32	2mal 1,5	2	23	—	133	—	274
33	2mal 1,3	2	23	—	179	—	274
34	—	—	23	21 nach 24 Tagen heftige eitrige Conjunctivitis	wegen zunehmender Keratitis nicht zu beurteilen	198	198
35	—	—	23	23	57	220	274

* Nach der 1. Bestrahlung.

Der Zeitpunkt des Epilationsbeginns war, von einer Ausnahme (K_{29}) abgesehen, bei den mit Cystein behandelten Kaninchen und den Kontrolltieren praktisch der gleiche. Darüberhinaus trat sogar der Haarausfall bei K_{30-34} früher auf als bei den einzeitig bestrahlten Tieren der Serie 5, obwohl jene die doppelte Cysteinmenge erhalten hatten.

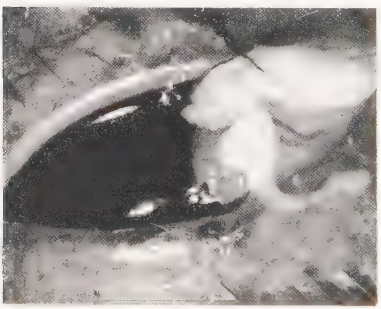


Abb. 4. K_{35}, rechtes Auge, 29 Tage nach der 1. Bestrahlung (Gesamtdosis 2000 r) und jeder Bestrahlung 2 Std vorausgegangener Cysteininjektion. Ausfall der Cilien und der Haare im Lidbereich. Conjunctivitis mit eitriger Sekretion, Hyperämie und Schwellung der Nickhaut

Das Verhalten der Bindehaut läßt aber eine deutliche Cysteinwirkung erkennen. Bei K_{29-33} blieb eine Conjunctivitis aus, die beiden Kontrolltiere (K_{34} und K_{35}) dagegen erkrankten daran (Abb. 4), K_{34} bekam dazu noch eine Keratitis.

Der Vergleich der Tabellen 5 und 6 zeigt, daß die doppelte Cysteinmenge bei derselben Gesamtstrahlendosis die Entstehung einer Conjunctivitis und die Entwicklung einer Totalkatarakt verhindert, ferner den Zeitpunkt des Auftretens der Linsentrübungen verzögert hat. Während bei den Cysteintieren K_{30-33} der Serie 6 die ersten Zeichen der Katarakt zwischen 133 und 179 Tagen klinisch in Erscheinung traten, waren bei dem Kontrolltier K_{35} schon nach 57 Tagen Linsen-

trübungen nachweisbar. Bei dem anderen Kontrollkaninchen (K_{34}) ließ sich infolge der Hornhautveränderungen dieser Termin nicht festlegen.

Die mitgeteilten Befunde waren, von unbedeutenden Ausnahmen abgesehen, an beiden Augen identisch. Die Ergebnisse möchten wir folgendermaßen herausstellen:

Die Morphologie der *Linsentrübungen* entsprach dem von Birch-Hirschfeld, Rohrschneider, später unter anderem von Poppe beschriebenen Bild.

Eine Röntgenkatarakt ist nach einzeitiger Bestrahlung mit *1000 r* bei den Kontrolltieren K_3 und K_{10} nach 144 bzw. 86 Tagen entstanden. Erfolgte die Bestrahlung mit 1000 r 2 Std nach der Cysteininjektion, so blieb die Röntgenkatarakt aus oder sie entwickelte sich verzögert (Tabelle 2). Eine Totaltrübung der Linse trat nach einer Dosis von 1000 r nicht auf. Wurde die Cysteingabe unmittelbar vorder Strahleneinwirkung durchgeführt, so blieb sie wirkungslos (Tabelle 1). Nach zweizeitiger Bestrahlung mit insgesamt 1000 r und jeweils der vollen Cysteindosis 2 Std vorher entstand im Gegensatz zu den Kontrolltieren während der Berichtszeit kein Strahlenstar (Tabelle 3).

Der Bestrahlung mit *2000 r* folgten lediglich bei 1 Tier (K_{29}) nach einer Beobachtungszeit von mehr als 71 Tagen keine Linsentrübungen. Mehrfach verhinderte der Hornhautbefund die Bestimmung des Beginns der Kataraktentwicklung ($K_{22, 24, 27, 34}$). Die Cysteinverabreichung 2 Std oder etwas länger vor der Bestrahlung zögerte den Beginn der Trübungen hinaus (Tabelle 5). Nach zweizeitiger Bestrahlung und jedesmal 2 Std vorausgegangener Cysteingabe lag der Zeitpunkt des Auftretens der Katarakt ebenfalls später als im Kontrollversuch, die Totaltrübung der Linsen wurde verhindert (Tabelle 6). Wir können somit in Ergänzung der Befunde von v. Sallmann u. Mitarb., Tansley, sowie François u. Beheyt die Schutzwirkung des Cysteins auf die Linse bestätigen.

Die Röntgenkatarakt ist eine direkte Strahlenfolge (Rohrschneider) mit dem Angriffspunkt am Äquator und, wie Goldmann u. Liechti feststellten, nicht der Ausdruck einer Schädigung über die Iris oder den Ciliarkörper. Unsere Versuche der Serie 6 zeigen daher, daß das Cystein 2 Std nach subcutaner Injektion innerhalb der Linsenzellen vorhanden war. Darüberhinaus läßt sich auch über die Topographie etwas aussagen: Nach neuesten Ergebnissen von Pirie u. Flanders entsteht eine Röntgen-Totalkatarakt nur dann, wenn mehr als $^3/_4$ der Linsenperipherie von den Strahlen getroffen worden sind. Da (Tabelle 6) nach der Cysteingabe ein Totalstar ausblieb, muß das Cystein zumindest in

der Linsenperipherie in einer ausreichenden Konzentration vorhanden gewesen sein.

Bei dem *Haarausfall* handelte es sich um eine dem bestrahlten Hautfeld entsprechende mehr oder weniger rasch verlaufende Alopecie, bisweilen mit büschelförmigen Haarinseln (Abb. 3). Sie reichte brückenförmig vom einen Auge über die Nasenwurzel zum anderen. Die nachwachsenden Haare waren ausnahmslos heller, zum Teil völlig weiß gefärbt (Abb. 5).

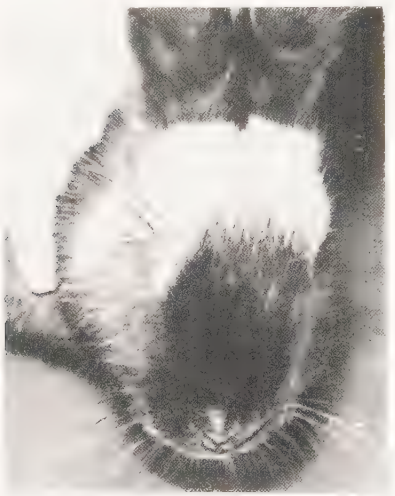


Abb. 5. K_{32}, 228 Tage nach der 1. Bestrahlung (Gesamtdosis 2000 r) und jeder Bestrahlung 2 Std vorausgegangener Cysteininjektion. Dem bestrahlten Feld entsprechend entstand zunächst ein brückenförmiger Haarausfall, die neu gewachsenen Haare sind deutlich heller als ihre Umgebung

Nach einzeitiger *1000 r*-Bestrahlung trat die Epilation 1—2 Monate später in Erscheinung. Die wenige Minuten vorher erfolgte Cysteingabe hatte keinen Einfluß (Tabelle 1). Ging jedoch der Bestrahlung die Cysteininjektion 2 Std voraus (Tabelle 2), so fehlte ein Haarausfall. Nach zweizeitiger Bestrahlung mit je 500 r blieb bei den Cysteintieren wie bei den Kontrollkaninchen das Haarkleid intakt.

Nach einzeitiger Bestrahlung mit *2000 r* entstand die Epilation im allgemeinen früher. Hier zeigte sich wiederum kein Schutzeffekt, wenn das Cystein erst unmittelbar vor der Bestrahlung gegeben wurde (Tabelle 4). Dagegen hat die 2 Std vor der Bestrahlung erfolgte Cysteinmedikation offenbar den Epilationsbeginn hinausgezögert (Tabelle 5). Im Widerspruch dazu steht allerdings der Verlauf der Serie 6. Hier (K_{30-34}) trat trotz der doppelten Cysteindosis bei der ebenso großen Gesamtstrahlenmenge wie in Serie 5 der Haarausfall bei 4 von 5 Kaninchen früher ein. Ein nennenswerter zeitlicher Unterschied zwischen den Cysteintieren und den Kontrollkaninchen war nicht festzustellen. Immerhin fehlte bei einem Cysteintier (K_{29}) der Haarausfall. Auch wurde bei den mit Cystein behandelten Kaninchen die Alopecie nicht vollständig, der ursprüngliche Haarwuchs war hier in allen Fällen eher wiederhergestellt als bei den Kontrolltieren.

Forssberg beobachtete bei Meerschweinchen, daß die Epilation vermieden werden kann, wenn vorher im bestrahlten Bereich Cystein subcutan injiziert wird. Die Wirkung des Cysteins auf die Epilation

wird auch von v. Sallmann, Dische, Ehrlich u. Munoz sowie von François u. Beheyt vermerkt.

Eine *Conjunctivitis* ist nach Bestrahlung mit 1000 r lediglich bei K_{18}, und auch hier nur in Form einer kurzdauernden Rötung, zustande gekommen. Dagegen entwickelte sie sich bei allen Tieren, die 2000 r in einer Sitzung erhalten hatten (Tabellen 4 und 5). Ging dieser Bestrahlung die Cysteininjektion kurze Zeit voraus, dann fehlte eine Schutzwirkung (Tabelle 4). Wurde 2 Std oder etwas länger vorher das Präparat gegeben (Tabelle 5), so verlief die Conjunctivitis weniger stürmisch als im Kontrollversuch. Nach zweizeitiger Bestrahlung mit je 1000 r (Tabelle 6) kam, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, bei den mit Cystein behandelten Kaninchen keine Reizung der Bindehaut zustande. Die Conjunctivitis begann als eine zunehmende Rötung der Bindehaut, schließlich trat eine eitrige Sekretion und eine Chemosis auf (Abb. 4). Eine Abheilung der Entzündung war in jeder Phase möglich.

Wiederholt kam eine *Keratitis* hinzu. Dabei vermißten wir im Gegensatz zu den Berichten von McDonald einen erkennbaren Einfluß des Cysteins. Doch mag hier die geringe Zahl der von uns beobachteten Hornhautentzündungen eine Rolle gespielt haben. Die Keratitis nahm ihren Ausgang von punktförmigen Epitheldefekten mit herabgesetzter Sensibilität. Dann traten Trübungen des Parenchyms in allen Schichten und eine bisweilen in späteren Stadien einsetzende geringe Vascularisation hinzu.

Wir sind uns bewußt, daß nicht sämtliche Einzelheiten unserer Beobachtungen unbedingt als spezifischer Ausdruck des Zeitpunktes und der jeweils verabreichten Menge des Cysteins oder der Röntgenbestrahlung aufzufassen sind. Wenngleich bekanntlich gerade auch bei der Röntgenkatarakt Zufälligkeiten und im einzelnen nicht faßbare individuelle Faktoren mitspielen (Sautter), so glauben wir aber doch gezeigt zu haben, daß auch das subcutan injizierte Cystein nach einer Bestrahlung mit 1000 r wie mit 2000 r eine Schutzwirkung am Auge zu entfalten vermag, wenn es beim Kaninchen rechtzeitig, d. h. nicht erst unmittelbar vor der Bestrahlung, verabreicht wird. Dieser Strahlenschutz bezieht sich auf verschiedene von uns untersuchte Teilgebiete, nämlich den Zeitraum der Kataraktentstehung und der -reifung, das Auftreten und den Ablauf der Epilation und der Conjunctivitis, nicht aber auf die Keratitis. Der schützende Effekt hielt über die Dauer der Beobachtungszeit an. Es erscheint aussichtsreich, durch Versuche dieser Art im Tierexperiment Dosierung, Zeitpunkt der Verabreichung und günstigste Anwendungsart des Cysteins noch genauer zu erforschen.

Zusammenfassung

Auch subcutan injiziertes Cystein vermag am Kaninchenauge eine Schutzwirkung vor Röntgenstrahlen zu entfalten. — In 6 Serien wurden 35 Tiere in 1 oder 2 Sitzungen mit insgesamt 1000 und 2000 r bestrahlt. Abgesehen von den Kontrolltieren jeder Serie injizierten wir eine dem Körpergewicht entsprechende 10%ige Cysteinlösung entweder annähernd 2 Std oder kurz vor der Bestrahlung unter die Rückenhaut. Unmittelbar vor der Strahleneinwirkung verabreichtes Cystein übte keinen Schutz aus. Dagegen blieb nach einzeitiger Bestrahlung mit 1000 r und 2 Std vorher durchgeführter Cysteininjektion eine Epilation aus, die Röntgenkatarakt entwickelte sich entweder verspätet oder garnicht. — Auch nach zweizeitiger Bestrahlung mit je 500 r und jeweils 2 Std vorausgegangener Cysteingabe kam im Gegensatz zu dem Verhalten bei den Kontrolltieren keine Linsentrübung zustande. In diesem Versuch wird ferner die quantitative Rolle des verabreichten Cysteins gezeigt. — Die 2 Std oder etwas länger nach der Cysteininjektion erfolgte einzeitige Bestrahlung mit 2000 r führte zu einer verzögerten Kataraktentwicklung und Epilation. — Nach zweizeitiger Bestrahlung mit je 1000 r und jedesmal 2 Std vorher durchgeführter Cysteininjektion blieb eine Conjunctivitis aus, während die Kontrolltiere daran erkrankten. Weiterhin entwickelten sich bei den Cysteinkaninchen dieser Serie die Linsentrübungen verzögert, die Entwicklung einer Totalkatarakt wurde verhindert. — Der schützende Effekt des Cysteins bezieht sich auf verschiedene Erscheinungen (Kataraktentstehung und -reifung, Epilation, Conjunctivitis), nicht aber auf die Röntgenkeratitis. Er hielt über die Dauer der Beobachtungszeit (maximal 353 Tage) an.

Literatur

Birch-Hirschfeld, A.: Klin. Mbl. Augenheilk. **46** (2), 129 (1908). — Strahlentherapie **12**, 565 (1921). Z. Augenheilk. **45**, 199 (1921). Cogan, D., and D. Donaldson: Arch. Ophthal. (Chicago) **45**, 508 (1951). — Cogan, D., D. Donaldson and A. Reese: Arch. Ophthal. (Chicago) **47**, 55 (1952). — Cogan, D., S. Martin and S. Kimura: Science **110**, 654 (1949). — Cogan, D., S. Martin, S. Kimura and H. Ikui: Trans. Amer. ophthal. Soc. **48**, 83 (1948). — Dale, J.: Brit. J. Radiol. Suppl. **1**, 46 (1947). — Duke-Elder, S.: Textbook of Ophthalm., vol. VI, p. 6533. London: Kimpton 1954. — Forssberg, A.: Acta radiol. (Stockh.) **33**, 296 (1950). — François, J., u. J. Beheyt: Ophthalmologica (Basel) **130**, 397 (1955). — Gerber, G.: Dtsch. med. Wschr. **1956**, 1590. — Goldie, H., G. Tarleton and P. Hahn: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **77**, 790 (1951). — Goldmann, H., u. A. Liechti: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **138**, 722 (1938). — Larkin, J.: Amer. J. Roentgenol. **55**, 525 (1946). — McDonald, J.: Amer. J. Ophthal. **51**, 301 (1954). — Niedermeyer, S.: Klin. Mbl. Augenheilk. **116**, 309 (1950). — Patt, H., E. Tyree, R. Straube and D. Smith: Science **110**, 213 (1949). —

Pirie, A., and P. Flanders: Arch. Ophthal. (Chicago) **57**, 849 (1957). — Poppe, E.: Monographie. Oslo 1942. — Rohrschneider, W.: Albrecht v. Graefes Arch. **121**, 526, 537; **122**, 282, 383 (1929). — Klin. Mbl. Augenheilk. **88**, 819 (1932). — Arch. Augenheilk. **106**, 221 (1932). — Rosenthal, R., L. Goldschmidt and B. Pickering: Amer. J. Physiol. **166**, 15 (1951). — Sallmann, L. v.: Arch. Ophthal. (Chicago) **47**, 21 (1952); **48**, 276 (1952). — Sallmann, L. v., L. Dische, L. Ehrlich and C. Munoz: Amer. J. Ophthal. **34**, 95 (1951). — Sautter, H.: Monographie. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — Schlaegel, T.: Amer. J. Ophthal. **30**, 127 (1947). — Smith, D., H. Patt, E. Tyree and R. Straube: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)**73**, 198 (1950). — Tamura, I., T. Ikui, T. Nakano, O. Hiwatashi u. M. Oshio: Ganka Rinsho Iho **40**, 90 (1946). — Tansley, K.: Persönliche Mitt. Zit. nach J. Fran¸ois u. J. Beheyt.

Priv.-Doz. Dr. W. Straub, Universitäts-Augenklinik, Hamburg 20, Martinistr. 52

Autorenverzeichnis des 159. Bandes

Alberth, B., und G. Darabos, Experimentelle Transplantation vom lyophilisierten Glaskörper. S. 596

Bartoušek, Vl. s. Rehák, S., und B. Dubansk. S. 347

Berneaud-Kötz, G. s. Nover, A. S. 582

Bleichert, A., Die Lichtreaktion der Pupille als Regelvorgang. S. 396

Böck, J., H. Hellauer und K. Umrath, Über das Vorkommen des Erregungsstoffes der sensiblen Nerven im Kammerwasser bei Glaukom. S. 81

Böke, W., und H. Conrads, Zur Histologie der Hornhaut bei akutemKeratoconus. S. 277

Bornschein, H., und G. Schubert, Bestandpotential und Akkommodationszustand des menschlichen Auges. S. 45

Busse Grawitz, P., Weitere Beiträge zur Physiologie der Keratitis. S. 459

Conrads, H. s. Böke, W. S. 277

Czukrász, I., Einige Bemerkungen über die subconjunctivale Novocainbehandlung bei Verätzungen des Auges. S. 560

Darabos, G. s. Alberth, B. S. 596

Decker, K., und H. J. Schlegel, Normbilder und Normvarianten der A. ophthalmica im Röntgenbild. S. 302

Dubansk, B. s. Rehák, S., und Vl. Bartoušek. S. 347

Fischer, F., Chorioiditis diabetica. S. 105

— Die Retinopathie des jungen Diabetikers (unter 40 Jahren). S. 246

Geiler, G., Zur biorheutischen Orthologie und Pathologie der Tränendrüsen. S. 371

Giroud, E., Zur Bestimmung des Blickfeldes. S. 66

Gittler, R., B. Pillat, H. Pommer und Ch. Stumpf, Abhängigkeit des Fluoresceinübertrittes ins Kammerwasser von der Gefäßwirkung verschiedener gefäßaktiver Substanzen. S. 359

Günther, G., E. Noteboom und Ch. Plötz, Ein weiterer Beitrag zur objektiven Sehschärfenbestimmung. S. 180

Hager, G., Phlebolithen in der Orbita. S. 662

Hanney, F. s. Mannkopf, H. S. 643

Heck, J. s. Papst, W. S. 52

Hellauer, H. s. Böck, J., und K. Umrath. S. 81

Helms, A., R. Krüger und H. Strässner, Empfindlichkeitsänderungen des dunkeladaptierten menschlichenAuges bei monocularer Adaptation. S. 369

Heydenreich, A., Das morphologische und mikrochemische Verhalten der Pigmentgranula des Auges. S. 162

Hofmann, H., Keratitis nummularis Dimmer. S. 117

Holland, G., Tonische Erscheinungen bei Fusionsbewegungen der Augen. S. 529

Josten, K. s. Nover, A., und H. W. Zielinski. S. 233

Kleinert, H., Die sichtbare Kammerwasserströmung nach teilweiser Entleerung der Vorderkammer. („Minderdruckfüllung" der Vorderkammer mit Fluorescein). S. 449

Krause, G. s. Straub, W. S. 667

Krüger, R. s. Helms, A., and H. Strässner. S. 369

Küchle, H. J., und W. Rohrschneider, Elektroschock und Augenbinnendruck. I. Mitteilung. Die Bedeutung des peripheren Krampfgeschehens für Änderungen des Augendruckes. S. 88

— — Elektroschock und Augenbinnendruck. II. Mitteilung. Versuche zur Auffindung einer beim Muskelkrampf entstehenden augendrucksenkenden Substanz. S. 433

Kornerup, T., Visuelle und spektrophotometrische Untersuchungen des Auges mit Spaltlampe und monochromatischem Licht. S. 323

Kranke, D. s. Oppel, O. S. 486

Mackensen, G., Das Fixationsverhalten amblyopischer Augen. (Elektrooculographische Untersuchungen.) S. 200

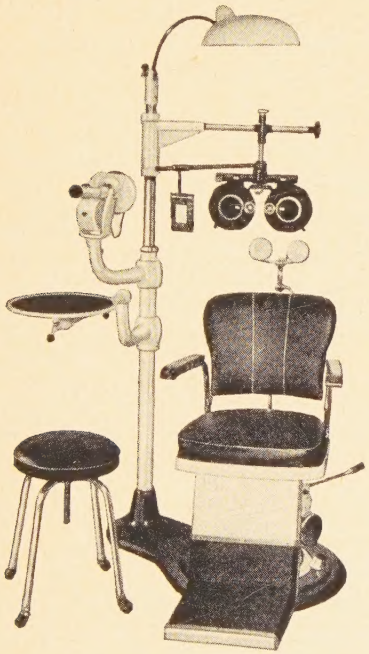
— Blickbewegungen amblyopischer Augen. (Elektrooculographische Untersuchungen.) S. 212

Mackensen, G., Reaktionszeitmessungen bei Amblyopie. S. 636
Magari, S., Zur Struktur des Stromas der Iris und zur Frage eines Endothels an ihrer Vorderfläche. S. 257
Mannkopf, H., und F. Hanney, Zum Erscheinungsbild der kongenitalen ektodermalen Dysplasien. S. 643
Nemetz, U. R., Biologische Untersuchungen an überlebendem Hornhautgewebe und ihre Beziehungen zur Keratoplastik. S. 609
Noteboom, E. s. Günther, G., und Ch. Plötz. S. 180
Nover, A., und G. Berneaud-Kötz, Experimentelle Untersuchungen über die Permeabilität der Bindehautgefäße. Zugleich ein Beitrag über die Entstehung von Blutungen bei Paraproteinämien. S. 582
— K. Josten und H. W. Zielinski, Untersuchungen über die Zurückdrängbarkeit des Auges. S. 233
Oppel, O., und D. Kranke, Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der Dunkeladaptation normaler und schielamblyoper Augen. S. 486
Papst, W., und J. Heck, Der Erholungsverlauf des Elektroretinogramms nach intraocularer Ischämie und seine Beeinflussung durch Hypoglykämie. S.52
Pau, H., Woher stammen die Leukocyten in der lädierten Hornhaut? S. 540
— und O. Stochdorph, Die Deutung der Glaskörperbegrenzung als modifiziertes Hirnhautgewebe. S. 159
Pfeifer, H., Versuche über die Wirkung des Helenien auf die normale und herabgesetzte Dunkeladaptation. S. 311
— s. Schenk, H. S. 285
Pietruschka, G., und W. Stumpf, Über einen Fall mit sehr seltenen Pupillenstörungen. S. 420
Pillat, B. s. Gittler, R., H. Pommer und Ch. Stumpf. S. 359
Plötz, Ch. s. Günther, G., und E. Noteboom. S. 180
Pommer, H. s. Gittler, R., B. Pillat und Ch. Stumpf. S. 359
Pook, W. H. s. Schweer, G. S. 112
Řehák, S., Vl. Bartoušek und B. Dubansk, Kobaltchlorophyllin (Erythrophyll) bei einigen Augenerkrankungen. Vorläufige Mitteilung. S. 347
Rintelen, F., und U. Stauffenegger, Die Pathogenese der Pseudophakia fibrosa. (Ein Beitrag zur Lehre von den Mißbildungen.) S. 411
Remky, H., Zur Pathophysiologie der Blutkammerwasserschranke für Eiweißkörper. S. 600
Rohrschneider, W. s. Küchle, H. J. S. 88, 433
Sachsenweger, R., Sensorische Fusion und Schielen. S. 502
Schenk, H., und H. Pfeifer, Über das Verhalten der Dunkeladaptation bei Aphakie. S. 285
— s. Trichtel, F. S. 343
Schlegel, H. J. s. Decker, K. S. 302
Schubert, G., Foveale Helligkeitsschwelle und Simultankontrast. S. 60
— s. Bornschein, H. S. 45
Schwab, F., Untersuchungen über den Antikörpergehalt der Hornhaut unter verschiedenen Bedingungen. S. 1
Schweer, G., und W. H. Pook, Studien über das Glucosamin des Glaskörpers. VI. Mitteilung. Beziehungen zwischen Glucosamin- und Eiweißkonzentration im Glaskörperfiltrat beim Rind in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom untersuchten Glaskörperbezirk. S. 112
Stauffenegger, U. s. Rintelen, F. S. 411
Stochdorph, O. s. Pau, H. S. 159
Strässner, H. s. Helms, A. und R. Krüger. S. 369
Straub, W., Untersuchungen über die Beeinflussung des Elektroretinogramms beim Menschen durch Äthylalkohol. S. 353
— und G. Krause, Cystein als Strahlenschutz am Kaninchenauge. S. 667
Stumpf, Ch. s. Gittler, R., B. Pillat und H. Pommer. S. 359
— W. s. Pietruschka, G. S. 420

Thiel, H.-L., Folgen intrakranieller Aneurysmen für das Sehorgan. S. 569
Trichtel, F., Ein neues Iontophoresegerät zur Anreicherung des Auges mit Jod. S. 391
— und H. Schenk, Experimentelle Untersuchungen mit Radiojod zur Iontophorese. S. 343
Umrath, K. s. Böck, J., und H. Hellauer. S. 81
Weihmann, M., Die unblutige Enucleation. S. 351
Wiegand, H. R., Die gleichzeitige röntgenologische Darstellung beider Canales fasciculi optici und anderer Einzelheiten. S. 191
Wolter, J. R., Der Aufbau der Nervenplexus in der Hornhaut des Schafsauges. S. 291
— Perlschnurartige Nervenfaserdegeneration im menschlichen Sehnerven. S. 384
Zielinski, H. W. s. Nover, A., und K. Josten. S. 233

MÖLLER

REFRAKTIONS-EINHEIT



Diese zweckmäßige und formschöne Einheit vereinigt sämtliche für die subjektive Augenprüfung erforderlichen Geräte und ermöglicht dadurch ein sicheres, rasches u. zuverlässiges Arbeiten

Die Instrumentensäule
mit Beleuchtungseinrichtung und Untersuchungsstuhl trägt an je einem Schwenkarm

das Brillenbestimmungsgerät VISUTEST
mit eingebauten Prüflinsen, schwenkbarem Nahprüfgerät, Kreuzzylinder-Vorsatz, ASTIMESS und

den Sehzeichenprojektor IDEMVISUS nach Schober,
zur Projektion der für eine moderne Augenprüfung erforderlichen Testzeichen

J·D·MÖLLER OPTISCHE WERKE GMBH · WEDEL/HOLST

Vegetativ gezeichnete Züge — überbeanspruchte, übermüdete und gequälte Augen sind der Blickfang unserer Zeit.

Das komplizierte Erscheinungsbild der vegetativen Dystonie hat sich immer ausgeprägter zu dem Begriff der „vegetativen Dystonie des Auges" ausgeweitet. So lassen sich heute bei zahlreichen Menschen Ermüdungserscheinungen des Auges bei der Naharbeit, Brennen der Augen, Verschwimmen und Flimmern vor den Augen, Lidflattern, Mückensehen und andere bedenkliche Störungen einer typischen vegetativen Dysfunktion am Auge feststellen.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

Originalpackung 10 ccm mit Augen-Pipette

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN / NABBURG OPF.
Abteilung Pharmazeutische Chemie

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany